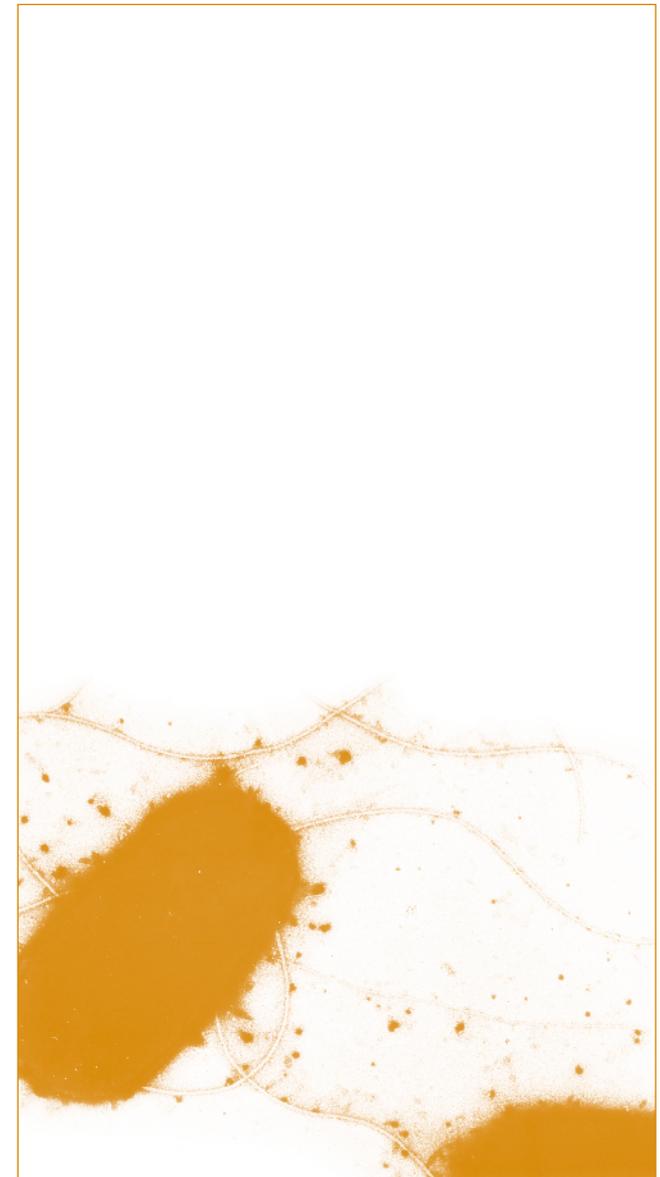


# Kräfte bündeln gegen Infektionen

Die Zoonosen-Forschungsverbände stellen sich vor



TMF – Technologie- und Methodenplattform  
für die vernetzte medizinische Forschung e.V.



## **Impressum**

### **Herausgeber**

TMF – Technologie- und Methodenplattform  
für die vernetzte medizinische Forschung e. V.  
Charlottenstraße 42/Dorotheenstraße · 10117 Berlin  
info@tmf-ev.de · www.tmf-ev.de

### **Redaktion**

Dr. Ilia Semmler, Inger Neick, Antje Schütt

### **Mitarbeit**

Die wissenschaftlichen Koordinatoren der Zoonosen-Forschungsverbände:  
Prof. Dr. Christian Drosten, Prof. Dr. Ralph Goethe, Prof. Dr. Lothar Kreienbrock,  
Dr. Robin Köck, Prof. Dr. Stephan Ludwig, Dr. Thomas Müller, Prof. Dr. Heinrich Neubauer,  
Dr. Konrad Sachse, Prof. Dr. Dirk Schlüter, Dr. Eckhard Strauch, Prof. Dr. Lothar H. Wieler

### **Layout · Umsetzung**

sku:l communication, Michaela Richter, Reichshof-Nosbach

### **Druck · Verarbeitung**

Siebel Druck & Grafik, Lindlar

Juli 2013

# Kräfte bündeln gegen Infektionen

Die Zoonosen-Forschungsverbände stellen sich vor

# Inhalt

Zoonosen sind Infektionskrankheiten, die zwischen Menschen und Tieren wechselseitig übertragen werden. Überträger können – wie hier im Bild – Viren ebenso wie Bakterien oder auch Parasiten sein.  
Quelle: Sebastian Kaulitzki/Shutterstock.com



<b>Grußwort</b>	<b>7</b>
<b>Von Papageien und Schafen – Chlamydieninfektionen erkennen</b> Forschungsverbund Zoonotische Chlamydien	<b>8</b>
<b>Lebensmittelbedingte Infektionen verhindern – menschliche Gesundheit schützen</b> FBI-Zoo: Forschungsverbund Food-Borne Zoonotic Infections of Humans	<b>12</b>
<b>Gemeinsam gegen Influenza bei Mensch und Tier</b> Forschungsverbund FluResearchNet	<b>16</b>
<b>Tollwut – noch immer eine Bedrohung für die öffentliche Gesundheit?</b> Forschungsverbund Lyssaviren	<b>20</b>
<b>Gegen resistente Staphylokokken in Krankenhäusern und Ställen wirksam vorgehen</b> Forschungsverbund MedVet-Staph: Interdisziplinäres Forschungsnetzwerk zur zoonotischen Bedeutung von <i>Staphylococcus aureus</i>	<b>24</b>
<b>Vorsorge treffen gegen die Erreger aus der Luft</b> Forschungsverbund Q-Fieber	<b>28</b>
<b>Resistente Keime erforschen</b> RESET – Forschungsverbund zu resistenten Enterobakterien	<b>32</b>
<b>Coronaviren: Von der Zoonose zur Anthroponose</b> Forschungsverbund Ökologie und Pathogenese von SARS	<b>36</b>

**Ein Parasit übernimmt das Ruder – wenn die Forschung nicht gegensteuert**

**40**

Toxonet - Netzwerk zur Toxoplasmose bei Mensch und Tier in Deutschland:  
Pathogenese, Risikofaktoren und Kontrolle

**Vibrio-Infektionen durch Lebensmittel und Meerwasser in Zeiten des Klimawandels**

**44**

Forschungsverbund VibrioNet

**Dem Morbus Crohn auf der Spur**

**48**

Forschungsverbund ZooMAP: *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* –  
von der Johne'schen Krankheit zum Morbus Crohn

**Infrastrukturen und einheitliche Werkzeuge für die Zoonosenforschung schaffen**

**52**

Die Arbeitsgruppe Zoonosen und Infektionsforschung in der TMF

**Forschen im Netzwerk – Zoonosen verstehen**

**54**

Nationale Forschungsplattform für Zoonosen

**Abkürzungsverzeichnis**

**56**

**Glossar**

**57**

**Kontakt | Lageplan**

**58**



Die Erreger können über die Luft oder durch so genannte Vektoren wie Mücken oder Zecken zwischen Tieren und Menschen transportiert werden.

Quelle: Henrik Larsson/Shutterstock.com



Prof. Dr. Stephan Ludwig



Prof. Dr. Lothar H. Wieler

# Grußwort

Zoonosen sind Infektionskrankheiten, die zwischen Menschen und Tieren wechselseitig übertragen werden. Sie machen einen Großteil der vorhandenen und einen noch größeren Teil der neu- und wiederauftretenden Infektionskrankheiten aus. In den vergangenen Jahren konnte man in regelmäßigen Abständen Krankheitswellen bei Menschen beobachten, die mit Erregern aus dem Tierreich in engem Zusammenhang standen: BSE (2000), SARS (2002/2003), Vogelgrippe H5N1 (2005/2006), Schweinegrippe H1N1 (2009), EHEC (2011), MERS-CoV (2013). Sie alle traten plötzlich und unvorhergesehen auf, die Erreger waren in den meisten Fällen bis dato unbekannt. Ein schnelles Verständnis der Erreger und ihrer Ausbreitung sowie der rasche Aufbau diagnostischer Tests und Therapiemöglichkeiten ist dann essentiell. Dies ist nur mit kontinuierlicher Beobachtung und Forschung möglich.

Um Zoonosen zu verstehen und sie bekämpfen zu können, ist ein übergreifender Forschungsansatz nötig. Die menschliche Gesundheit ist immer unmittelbar an die Tiergesundheit geknüpft, man bezeichnet diesen Ansatz deshalb auch als One-Health-Gedanken. Seit 2007 fördert das Bundesministerium für Bildung und Forschung verschiedene Forschungsverbünde zu Zoonosen, die diesen Gedanken mit der konsequenten Verknüpfung von Forschern aus Human- und Veterinärmedizin umsetzen.

Die vorliegende Broschüre zeigt, wie vielfältig die Zoonosenforschung in Deutschland ist und wie die besten Forscher Deutschlands in überregionalen, interdisziplinären Netzwerken zusammenarbeiten. Zahlreiche viel versprechende Ergebnisse und Erfolge – nicht zuletzt auch bei den jüngsten Ausbrüchen zoonotischer Infektionskrankheiten – bestätigen diesen Ansatz.

Die Zoonosen-Forschungsverbünde arbeiten in der TMF – der Dachorganisation für die medizinische Verbundforschung – zusammen, um übergreifende und strukturelle Fragen dieser modernen Form der kooperativen Forschung gemeinsam zu klären. Zentrum der gemeinsamen Aktivitäten ist die TMF-Arbeitsgruppe Zoonosen und Infektionsforschung, die auch die Produktion dieser Broschüre initiiert hat.

Die BMBF-Förderung für die Vernetzung inter- und transdisziplinärer Zoonosenforscher ist eine Erfolgsgeschichte – sie war aber lediglich eine wichtige Initialzündung. Die Forscher aus Human- und Veterinärmedizin werden auch weiterhin ihren Beitrag dazu leisten, dass Deutschland – gemeinsam mit der internationalen Gemeinschaft – so gut wie möglich gegen Zoonosen gewappnet ist. Entscheidend wird sein, dass hierfür geeignete und nachhaltige Forschungsinfrastrukturen zur Verfügung stehen.



Prof. Dr. Stephan Ludwig



Prof. Dr. Lothar H. Wieler

Sprecher der TMF-Arbeitsgruppe Zoonosen und Infektionsforschung

# Von Papageien und Schafen – Chlamydieninfektionen erkennen



Die zoonotischen Chlamydieninfektionen sind auch unter dem Begriff

»Papageienkrankheit« geläufig. Quelle: simon\_g/Shutterstock.com

## Forschungsverbund Zoonotische Chlamydien

Chlamydien können die Ursache einer Vielzahl von ernst zu nehmenden Krankheiten sein. Während die Formen der sexuell übertragbaren Chlamydieninfekte sowie die respiratorischen Infekte der Lunge bereits Gegenstand intensiver Forschung sind, ist die Ornithose ein bisher vernachlässigtes Feld. Sowohl Papageien und Sittiche als auch Nutz- und Wildgeflügel stellen gegenwärtig bedeutende Ansteckungsquellen Chlamydien-bedingter Infektionskrankheiten dar. Der Verbund Zoonotische Chlamydien widmet sich insbesondere diesen Erkrankungen, die bisher wenig Beachtung fanden.

Zu Chlamydien, die von Tieren auf den Menschen übertragen werden, gab es bisher wenig Forschung in Deutschland. Grund ist die mangelhafte diagnostische Erfassung und die in der Vergangenheit unzureichende Zusammenarbeit zwischen Human- und Veterinärmedizin. Im Forschungsverbund Zoonotische Chlamydien arbeiten erfahrene Chlamydienforscher interdisziplinär zusammen und bilden damit die Basis für die Erforschung der Erreger.

Ziel der verschiedenen Projekte ist die Verbesserung der Labor Diagnostik und die Weiterentwicklung der medikamentösen Behandlung. Darüber hinaus werden Übertragungsmechanismen vom Tier auf den Menschen erforscht und der Infektionsverlauf bei Mensch und Tier auf molekularer Ebene charakterisiert.

### Labordiagnostik in kürzester Zeit

Im Bereich der Diagnostik gelang es dem Verbund im Verlauf seiner Forschung, einen neuen Test zu entwickeln, der auf einem DNA-Mikroarray basiert. Auf diesem am Friedrich-Loeffler-Institut entwickelten 3x3 Millimeter großen Mikrochip sind alle Informa-

tionen zur Identifizierung verschiedener Chlamydienstämme als kurze Nukleinsäurestränge, so genannte Sonden, vorhanden. Dieser diagnostische Test ermöglicht die schnellere Identifizierung einer Infektion, sodass die Ausbreitung der Krankheit verhindert bzw. die Erkrankung bei Mensch und Tier rasch bekämpft werden kann. Benötigte man mit konventionellen Methoden bisher zwei bis fünf Tage für die Diagnostik, liegt heute das Ergebnis innerhalb von acht Stunden vor und ist außerdem wesentlich präziser.

### Experimentelle Ansätze mithilfe neuer Tiermodelle

Ebenso wurden in der Therapie zoonotischer Chlamydien-Erkrankungen beträchtliche Fortschritte erzielt. Anhand eines eigens entwickelten Tiermodells, das Chlamydieninfektionen im Kalb erforschbar macht, werden gegenwärtig verschiedene Therapiestrategien auf ihre Wirksamkeit getestet. Dieser experimentelle Ansatz ist weltweit einmalig auf dem Gebiet der Chlamydienforschung und ist wesentlich aussagekräftiger als die weithin verwendeten Mausmodelle.

Auch in der Erforschung der Ursachen und der Entwicklung Chlamydien-bedingter Erkrankungen konnten mithilfe eines Infektionsmodells im Großtier neue Erkenntnisse gewonnen werden. Im Kälbermodell wurden Übertragungsmechanismen vom Tier auf den Menschen eingehend charakterisiert. Dabei konnten neue Erkenntnisse im Hinblick auf die Variabilität des Erregers, die Immunantwort des Wirtstieres und die molekularen Wechselwirkungen zwischen beiden Seiten erzielt werden.

### **Schafhaltung birgt erhöhtes Gefahrenpotential**

Systematische Untersuchungen zum Vorkommen der Chlamydien in Tierbeständen führten zu der Schlussfolgerung, dass von Rinderherden und Stadttauben ein relativ geringes Gefährdungspotential für Kontaktpersonen ausgeht, wohingegen Schafhaltungen in dieser Hinsicht mehr Beachtung verdienen.

Eine umfangreiche epidemiologische Untersuchung in heimischen Schafherden brachte neue, zum Teil unerwartete Erkenntnisse zur Verbreitung der Chlamydien. So waren in drei Vierteln der nicht geimpften Herden Chlamydien-positive Schafe nachweisbar, die jedoch selbst keine Krankheitssymptome zeigten.

Interessant war auch eine weitere Erkenntnis aus dieser Studie: Die Forscher fanden neben dem erwarteten Keim *Chlamydia abortus* noch andere Chlamydienarten bei den Schafen, unter anderem das als Erreger der Papageienkrankheit bekannte Bakterium *Chlamydia psittaci*. In einem Drittel der Herden kamen zwei oder mehr unterschiedliche Chlamydien vor. Solche Mischinfektionen wurden bei Schafen, die eine Verlammlung

durchgemacht hatten, deutlich häufiger beobachtet, so dass der Schluss nahe liegt, dass bestimmte Synergieeffekte zwischen unterschiedlichen Chlamydien zum Ausbruch der Krankheit beitragen.

Die Diskrepanz zwischen der unerwartet hohen Erregerprävalenz und der generell niedrigen Abortrate bei den Schafen können die Forscher gegenwärtig noch nicht erklären. Es ist jedoch klar, dass das ständige Vorhandensein der Chlamydien in den betreffenden Beständen die Gefahr von Krankheitsausbrüchen aufrechterhält. Deshalb ist die Einhaltung der veterinärhygienischen Standards von großer Bedeutung, sowohl für die Vermeidung von Erkrankungen beim Tier als auch für die Verhinderung der Übertragung auf den Menschen.

### **Perspektiven der Chlamydienforschung**

Neben den Erfolgen, die der Verbund Zoonotische Chlamydien erzielt hat, ist die Erforschung neuer Chlamydienarten eine Perspektive, die

in Zukunft verfolgt werden soll. Die epidemiologischen Untersuchungen des Verbundes haben die Entdeckung zweier neuer Bakterienarten begünstigt (voraussichtliche Bezeichnungen: *Chlamydia avium* bzw. *Chlamydia gallinacea*). Deren zoonotisches Potential gilt es näher zu erforschen.

Zur weiteren Vertiefung des Verständnisses von Übertragungsmechanismen zwischen Tier und Mensch sind neue Modellexperimente notwendig, bei denen Vögel als Infektionsquelle einbezogen werden.

Außerdem gilt es, neue Formen der Therapie Chlamydien-bedingter Zoonosen zu erforschen. Alle gegenwärtigen Ansätze beruhen mehr oder weniger auf Antibiotika. Aufgrund der neuen Erkenntnisse aus diesem Verbund sind nunmehr auch punktgenaue Eingriffe in den Entwicklungszyklus der Bakterien denkbar, um die Entfaltung der Infektion zu verhindern.

»Die Erkenntnisse unserer Forschungen haben gezeigt, dass das eigentliche Problem der zoonotischen Chlamydieninfektionen weniger im Auftreten »spektakulärer« akuter Fälle besteht, sondern mehr in deren Beharrlichkeit und Chronizität, die die Gesundheit des Patienten bzw. des Tieres eindeutig und messbar beeinträchtigen. Die unbestreitbare Notwendigkeit der rechtzeitigen und effizienten Behandlung muss durch weitere Forschungsergebnisse unterlegt werden, um Ärzteschaft und Öffentlichkeit auf diese Umstände aufmerksam zu machen.«

Dr. Konrad Sachse

## Ausgewählte Publikationen

Borth N, Litsche K, Franke C, Sachse K, Saluz HP, Hänel F. (2011) Functional interaction between Type III-secreted protein IncA of *Chlamydomphila psittaci* and human G3BP1. *PLoS ONE* 6(1): e16692

Reinhold P, Ostermann C, Liebler-Tenorio E, Berndt A, Vogel A, Lambertz J, Rothe M, Rüttger A, Schubert E, Sachse K. A bovine model of respiratory *Chlamydia psittaci* infection: challenge-dose titration. *PLoS ONE* 7 (2012) 1:e30125

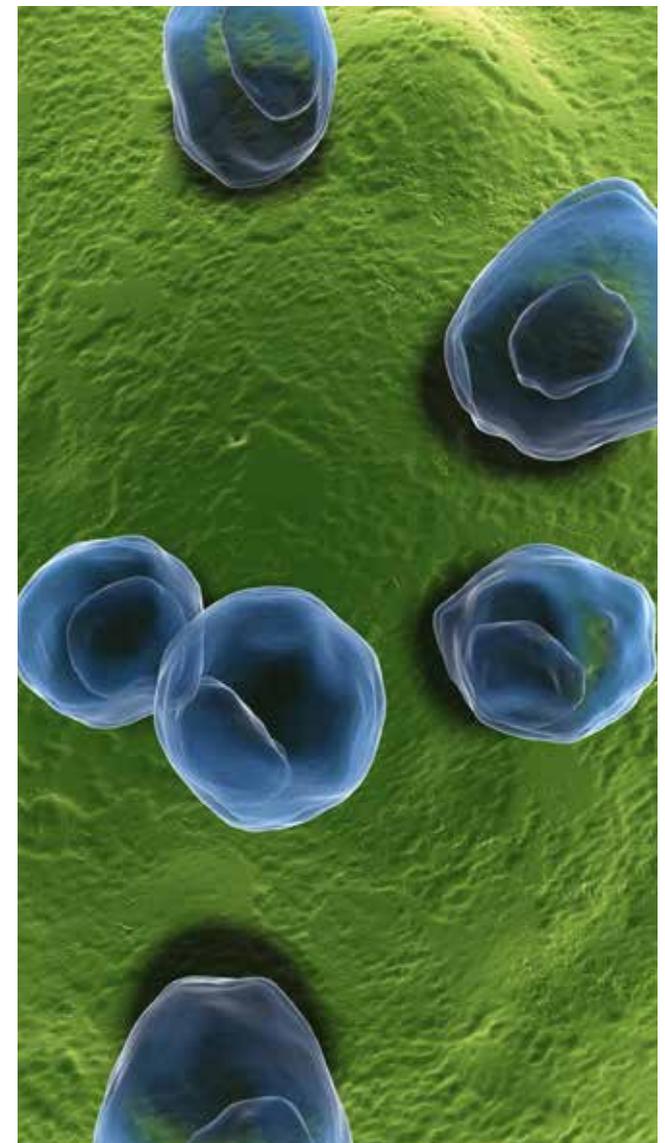
Rödel J, Grosse C, Yu H, Wolf K, Otto GP, Liebler-Tenorio E, Forsbach-Birk V, Straube E (2012) Persistent Chlamydia infection of HeLa cells mediates apoptosis resistance through a Chlamydia protease-like activity factor-independent mechanism and induces high mobility group box 1 release. *Infect. Immun.* 80:195-205

Lenzko H, Moog U, Henning K, Lederbach R, Diller R, Menge C, Sachse K, Sprague LD. (2011) High frequency of chlamydial co-infections in clinically healthy sheep flocks. *BMC Vet. Res.* 7:29

Fiegl D, Kägebein D, Liebler-Tenorio EM, Weisser T, Sens M, Gutjahr M, and Knittler MR (2013) Amphisomal Route of MHC Class I Cross-Presentation in Bacteria-Infected Dendritic Cells. *J Immunol.* Epub ahead of print; <http://www.jimmunol.org/content/early/2013/02/15/jimmunol>; doi:10.4049/jimmunol.1202741

Rohde G, Straube, E, Essig A, Reinhold P, Sachse K. (2010) Chlamydial Zoonoses. *Dtsch.Arztb.Int.* 107: 174-180

Sachse K, Laroucau K, Hotzel H, Schubert E, Ehrlich R, and Slickers P (2008) Genotyping of *Chlamydomphila psittaci* using a new DNA microarray assay based on sequence analysis of *ompA* genes. *BMC Microbiology* 8, 63



Chlamydien können die Ursache einer Vielzahl von ernst zu nehmenden Krankheiten sein. Quelle: Sebastian Kaulitzki/Shutterstock.com

## Zahlen und Fakten

- Gründungsjahr: 2007
- Förderer: BMBF
- Anzahl Teilprojekte: 9
- Anzahl Publikationen: 26 in referierten internationalen Fachzeitschriften (Stand Juni 2013)
- Veranstaltungen:
  - jährlich mindestens ein Verbundtreffen
  - jährlich stattfindender Chlamydienworkshop
  - aktive Teilnahme an zahlreichen internationalen Tagungen und Symposien



Erfahrene Chlamydienforscher arbeiten gemeinsam an der Verbesserung der Labordiagnostik, an der Weiterentwicklung der medikamentösen Behandlung und an der molekularen Charakterisierung der Übertragungsmechanismen zwischen Tier und Mensch. Regelmäßig diskutieren sie ihre Zwischenergebnisse in Verbundworkshops, hier 2011 auf den Dornburger Schlössern bei Jena. Quelle: Wolfram Maginot



## Kontakt

Friedrich-Loeffler-Institut  
 Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit  
 Institut für molekulare Pathogenese  
 Naumburger Str. 96 a  
 07743 Jena

Telefon: +49 (36 41) 8 04 – 23 34

Fax: +49 (36 41) 8 04 – 22 28

E-Mail: [konrad.sachse@fli.bund.de](mailto:konrad.sachse@fli.bund.de)

Website:

<http://www.fli.bund.de/de/startseite/institute/institut-fuer-molekulare-pathogenese/bmbf-verbundprojekt-zoonotische-chlamydien.html>

**Sprecher:**

**Dr. Konrad Sachse**

# Lebensmittelbedingte Infektionen verhindern – menschliche Gesundheit schützen

2011 verursachten EHEC-Erreger eine Epidemie in Deutschland. An der Entwicklung eines Schnelltests zum spezifischen Nachweis dieses neuartigen Bakterienstammes war der Forschungsverbund FBI-Zoo maßgeblich beteiligt. Quelle: Juan Gaertner/Shutterstock.com



## FBI-Zoo: Forschungsverbund Food-Borne Zoonotic Infections of Humans

Jährlich erkranken laut offiziellen Meldedaten mehr als 100.000 Mitbürger in Deutschland an bakteriellen Durchfallerregern. Tatsächlich muss von einer hohen Dunkelziffer (Faktor 5 – 10) nicht gemeldeter Fälle ausgegangen werden. Diese Durchfallerreger gehören besonders in ihrer lebensmittelbedingten epidemischen Verbreitung zu den häufigsten Ursachen von bakteriellen Infektionskrankheiten weltweit, auch in Deutschland. Erreger in Lebensmitteln sind ein Risiko, dem der Verbund FBI-Zoo mit neuen Methoden der Erkennung und Aufklärung sowie einer IT-basierten Informationspolitik begegnet.

Die Erforschung von Durchfallerkrankungen, die durch *Campylobacter*, *Yersinia*, *Salmonella* und EHEC ausgelöst werden, verlangt die Zusammenarbeit von renommierten Experten weltweit und über die Fachdisziplinen hinaus. Der Verbund FBI-Zoo versammelt deshalb unter seinem Dach Human- und Veterinärmediziner, Biologen, Lebensmittelhygieniker, Epidemiologen und IT-Fachleute. Nur dieser interdisziplinäre Ansatz ermöglicht eine erfolgreiche Forschung.

Ziel des Verbundes ist es, moderne, zukunftsfähige und weltweit einsetzbare Methoden zur raschen und sicheren Aufklärung von Epidemien zu etablieren. Dabei ist die Nutzung molekularbiologischer DNA-Sequenzbasierter Methoden ein Schwerpunkt von FBI-Zoo. Zudem wird eine ausgefeilte Netzwerkstruktur genutzt, durch die Ausbrüche rascher erkannt und bekämpft werden können. Dies gepaart mit Grundlagenforschung ist Garant für den Forschungserfolg von FBI-Zoo.

### Die Pionierleistungen des Verbundes im Fall EHEC

Die zukunftsweisende Konzeption von FBI-Zoo hat bereits in seiner kurzen Existenz seit 2007 bahnbrechende Ergebnisse vorzuweisen. Insbesondere die IT-gestützte Aufklärung der EHEC-Epidemie im Jahr 2011 hat allen Beteiligten in Bund und Ländern die Notwendigkeit, aber auch die Realisierbarkeit der innovativen Ziele des Verbundes bewiesen.

Die Etablierung eines Schnelltests zum spezifischen Nachweis des neuartigen EHEC-Stammes, der zuvor weltweit noch nie aufgetreten war, war ein Meilenstein bei der Aufklärung und der Diagnostik des EHEC-Ausbruchs. Dieser Test basierte auf dem spezifischen Nachweis von Genen, die nur im Ausbruchsstamm vorkamen, so dass man ihn sicher von anderen EHEC unterscheiden konnte, die ebenfalls in der Ausbruchszeit nachgewiesen wurden, jedoch nicht am Ausbruch beteiligt waren. Diese Pionierleistung wurde im Labor eines der FBI-Zoo-Verbundpartner erbracht: im Team von Prof. Helge Karch an der Universität Münster. Daraufhin konnten umgehend alle deutschen Labore,

die an der Aufklärung des Ausbruchs beteiligt waren, Proben von erkrankten Mitbürgern sowie von Lebensmitteln gezielt auf den EHEC-Stamm untersuchen.

### **Gesamtes Genom entschlüsselt**

Nur zwei Tage später gelang Prof. Karch zusammen mit weiteren Verbundpartnern von der Universität Münster – dem Team um Prof. Dag Harmsen – die Entschlüsselung des gesamten Genoms des Ausbruchstammes. Dadurch wurde eine weltweite Analyse der Herkunft und Entstehung des neuartigen EHEC-Stammes initiiert, denn die Daten der Verbundpartner wurden umgehend online zur Verfügung gestellt. Erst durch die Analyse des Erbgutes wurde klar, dass dieser besondere EHEC-Stamm gar nicht von Tieren stammen konnte, sondern dass mit hoher Wahrscheinlichkeit Menschen den Erreger verbreiten. Das bedeutete eine andere Art der Übertragung und damit ein verändertes Patientenmanagement.

Ohne die von Epidemiologen an der Tierärztlichen Hochschule Hannover (TiHo) um Prof. Lothar Kreienbrock und die von den IT-Fachleuten in Münster etablierte umfassende zentrale Datenbank, die molekulare und klinische epidemiologische Daten beispielgebend kombiniert, sowie ohne die Nutzung der von FBI-Zoo und Prof. Karch asservierten EHEC-Stämme wäre diese rasche Testentwicklung nicht möglich gewesen. Auch die weitere Ausbruchs-Aufklärung und -Eindämmung durch das Robert-Koch-Institut (RKI) und das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) zusammen mit den Institutionen der Bundesländer wären langsamer verlaufen.

### **Grundlagenforschung für prophylaktische und therapeutische Maßnahmen**

Der Verbund liefert durch eine verbesserte Überwachung und Ausbruchsuntersuchung jedoch nicht nur Daten und Methoden, die umgehend zum Schutz der Volksgesundheit beitragen können. Er hat sich darüber hinaus das Ziel gesetzt, mittels Grundlagenforschung aufzuklären, warum die oben erwähnten bakteriellen Durchfallerreger Zoonoseerreger sind, also sowohl Menschen als auch Tiere infizieren können, und warum Tiere in der Regel nicht erkranken, Menschen jedoch wohl. Hier konnte beispielsweise die Arbeitsgruppe um die Verbundpartnerin Prof. Petra Dersch am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig zeigen, dass bestimmte Gene der bakteriellen Durchfallerreger *Yersinia* bei der Infektion von menschlichem Gewebe abgelesen werden, nicht aber bei der Infektion von Tieren. Die Genprodukte spielen eine wichtige Rolle bei der Anheftung der Bakterien im Darm, sind demzufolge für die initiale Besiedlung verantwortlich.

Eine weitere wegweisende Entdeckung gelang der Arbeitsgruppe um die Professoren Christine Josenhans, Dirk Hofreuter und Sebastian Suerbaum an der Medizinischen Hochschule Hannover im Hinblick auf Infektionen mit *Campylobacter*. Diese Erreger sind die häufigste Ursache bakterieller Durchfallerkrankungen, aber bislang ist unklar, warum sie Durchfall hervorrufen. Nun wurden durch umfangreiche Genom- und Metabolom-Untersuchungen erstmals Hinweise darauf gefunden, dass nicht primär Pathogenitätsfaktoren der Bakterien den Verlauf der Infektion beeinflussen, sondern dass der Abbau bestimmter im Darm vorhandener Nährstoffe maßgeblich für die Wirtsspezifität verantwortlich ist. Bestätigt sich diese These, dann hat

dies einen Paradigmenwechsel im Verständnis der Pathogenese zur Folge, aus dem sich neue Strategien zur gezielten Reduktion von *Campylobacter* im Reservoirwirt »Huhn« ableiten lassen.

### **Grundlage für Therapien**

Solche Forschungsergebnisse sind von unschätzbarem Wert, denn sie schaffen die Grundlage für therapeutische Maßnahmen bzw. für die Entwicklung von Impfstoffen, um Tiere vor einer Infektion mit den bakteriellen Erregern zu schützen. Durch diesen Schutz der Tiere wird das Risiko drastisch verringert, dass sich später Menschen über Lebensmittel tierischen Ursprungs infizieren können. Ohne die umfassende molekulare Typisierung der Erreger durch die FBI-Zoo-Verbundpartner am BfR (AG um Dr. Burkhard Malorny), dem RKI (AG um Dr. Angelika Fruth), der Universität Hohenheim (AG Prof. Herbert Schmidt) und der Ludwig-Maximilians-Universität München (AG Prof. Jürgen Heesemann) und die Nutzung der von allen FBI-Zoo-Partnern interaktiv etablierten Datenbank (»Data-Warehouse«) wären die Ergebnisse der Grundlagenforschung nicht übertragbar. Wären statt aktueller Isolate aus Krankheitsgeschehen weltweit genutzte Laborstämme in den an der TiHo und der Freien Universität Berlin etablierten Versuchen zur Forschung eingesetzt worden, so wären die Ergebnisse nicht repräsentativ für die tatsächlichen aktuellen Krankheitserreger in Deutschland.

Dies sind nur einige Beispiele der Innovationen von FBI-Zoo. Deren Nachhaltigkeit wird sowohl durch die online-Zugänglichkeit des Data-Warehouse als auch die Ausbildung von hochqualifiziertem Nachwuchs innerhalb von FBI-Zoo gesichert.

## Ausgewählte Publikationen

Mellmann A, Harmsen D, Cummings CA, Zentz EB, Leopold SR, et al. (2011) Prospective Genomic Characterization of the German Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O104:H4 Outbreak by Rapid Next Generation Sequencing Technology. *PLoS ONE* 6(7): e22751.

Wieler LH, Semmler T, Eichhorn I, Antão EM, Kinnemann B, Geue L, Karch H, Guenther S, Bethe A. No evidence of the Shiga toxin-producing *E. coli* O104:H4 outbreak strain or enteroaggregative *E. coli* (EAEC) found in cattle faeces in northern Germany, the hotspot of the 2011 HUS outbreak area. *Gut pathogens*. 11/2011; 3(1):17.

Gripp E, Hlahla D, Didelot X, Kops F, Maurischat S, Tedin K, Alter T, Ellerbroek L, Schreiber K, Schomburg D, Janssen T, Bartholomäus P, Hofreuter D, Woltemate S, Uhr M, Brenneke B, Grüning P, Gerlach G, Wieler L, Suerbaum S, Josenhans C. (2011). Closely related *Campylobacter jejuni* strains from different sources reveal a generalist rather than a specialist lifestyle. *BMC Genomics* 28;12:584.

Uliczka F, Pisano P, Schaake J, Stolz T, Rohde M, Fruth A, Strauch M, Skurnik M, Batzilla J, Rakin A, Heesemann J, and Dersch P. (2011) Unique cell adhesion and invasion properties of *Yersinia enterocolitica* O:3, the most frequent cause of human yersiniosis. *PLoS Pathogens*, 7(7):e1002117. Epub 2011 Jul 7

Creuzburg K, Middendorf B, Mellmann A, Martaler T, Holz C, Fruth A, Karch H, Schmidt H. 2011 Evolutionary analysis and distribution of type III effector genes in pathogenic *Escherichia coli* from human, animal and food sources. *Environ Microbiol*. 13: 439-452.

Mellmann A, Bielaszewska M, Köck R, Friedrich AW, Fruth A, Middendorf B, Harmsen D, Schmidt MA, Karch H. 2008 Analysis of collection of hemolytic uremic syndrome-associated enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Emerg Infect Dis*. 14: 1287-1290.

Hauser E, Mellmann A, Semmler T, Stoeber H, Wieler LH, Karch H, Kuebler N, Fruth A, Harmsen D, Weniger T, Tietze E and Schmidt H. 2013. Phylogenetic and molecular analysis of food-borne Shiga toxin-producing *Escherichia coli*. *Appl. Environ. Microbiol*. 79(8):2731-2740.

Rosner BM, Stark K, Höhle M, Werber D. Risk factors for sporadic *Yersinia enterocolitica* infections, Germany 2009-2010. *Epidemiol Infect* 2012, 140(10):1738-47. Epub 2011 Dec 12.

Pisano F, Kochut A, Uliczka F, Geyer R, Stolz T, Thiermann T, Rohde M, and Dersch P (2011). In vivo-induced InvA-like autotransporters Ipf and InvC of *Yersinia pseudotuberculosis* promote interactions with intestinal epithelial cells and contribute to virulence. *Infection & Immunity* 80:1050-1064

Hauser E, Hebner F, Tietze E, Helmuth R, Junker E, Prager R, Schroeter A, Rabsch W, Fruth A, and Malorny B. 2011. Diversity of *Salmonella enterica* serovar Derby isolated from pig, pork and human. *Int. J. Food Microbiol*.151:141-149.

Ziehm D, Dreesman J, Rabsch W, Fruth A, Pulz M, Kreienbrock L, Campe A: 2012 Subtype specific risk factor analyses for sporadic human salmonellosis: A case-case comparison in Lower Saxony, Germany. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, Available online 12 September 2012

»Die einmalige trans- und interdisziplinäre Partnerschaft zwischen Human- und Veterinärmedizin, zwischen Epidemiologen, IT-Fachleuten und Lebensmittelhygienikern schließt endlich eine Lücke und ermöglicht nun den innovativen und tatkräftigen Fortschritt der Erforschung gefährlicher Darmerreger.«

Prof. Dr. Lothar H. Wieler



Campylobacter ist eine Gattung kornenzieherförmiger Bakterien. Sie befinden sich oft auf rohem Geflügelfleisch und können bei der Zubereitung von Speisen leicht auf roh zu verzehrende Zutaten übertragen werden. Campylobacter-Erreger sind die häufigste Ursache bakterieller Durchfallerkrankungen. Quelle: Michael Taylor/Shutterstock

## Zahlen und Fakten

- Gründungsjahr: 2007
- Förderer: BMBF
- Anzahl Teilprojekte: 17
- Anzahl Partner: 9 führende universitäre und bundeseigene Forschungsinstitutionen aus den Bereichen der Veterinär- und Humanmedizin
- Anzahl Publikationen: 78 in peer reviewed Journals (Stand: Juli 2013), über 200 Poster und Kongressbeiträge
- Öffentlichkeitsarbeit:
  - Presse: Bundesgesundheitsminister besucht münsterische EHEC-Experten (Westfälische Nachrichten im Juni 2011)
  - Presse: Lehren aus der EHEC-Epidemie – Ein Bakterium kommt selten allein (The European im Juni 2011)
  - Jährliche Verbundtreffen und Workshops für Nachwuchswissenschaftler
  - Jährliche Veranstaltung wissenschaftlicher Konferenzen zu Themen des Verbundes mit internationalen Sprechern, z.B. 2012 Münster »Rapid Next Generation Sequencing Conference for Public Health and Clinical Microbiology«, 2013 Stuttgart »One Health-Insights in Microevolution and Antibiotic Resistance of Foodborne Pathogens by Next Generation Sequencing«

## Kontakt

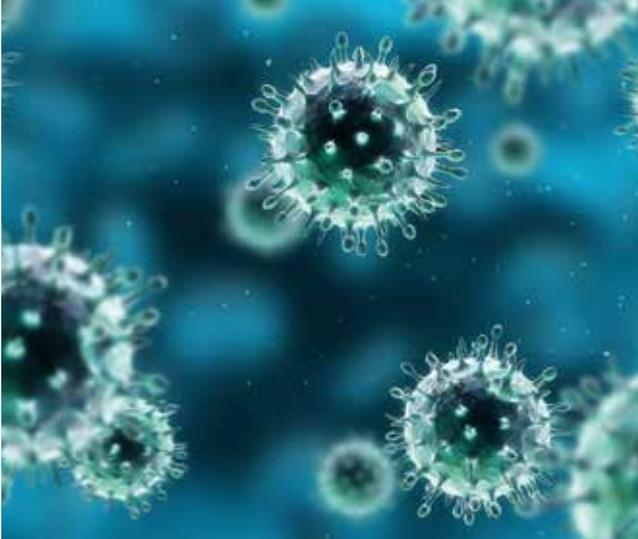
Freie Universität Berlin  
Fachbereich Veterinärmedizin  
Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen  
Robert-von-Ostertag-Str. 7 – 13  
14163 Berlin

Telefon: +49 (30) 8 38 – 5 17 96  
Fax: +49 (30) 8 38 – 45 18 51  
E-Mail: [lothar.wieler@fu-berlin.de](mailto:lothar.wieler@fu-berlin.de)

Website:  
[www.fbi-zoo.net](http://www.fbi-zoo.net)

**Sprecher:**  
**Prof. Dr. Lothar H. Wieler**

# Gemeinsam gegen Influenza bei Mensch und Tier



H1N1-Virus: 2009 kostete die so genannte Schweinegrippe viele Tausend Menschenleben. Das FluResearchNet konnte schnell Wissen über Veränderungen dieser Viren beitragen, die dafür verantwortlich sind, dass sich die aus dem Schwein kommenden Erreger im Menschen vermehren können.

Quelle: Sebastian Kaulitzki/Shutterstock

## Forschungsverbund FluResearchNet

In erschreckender Regelmäßigkeit erlebt die Weltöffentlichkeit immer wieder pandemische Ausbrüche von Influenza-Infektionen. Die letzte dieser Art griff im Jahr 2009 um sich: Die sogenannte Schweine- bzw. Neue Grippe kostete viele Tausend Menschenleben und verursachte schwere Infektionen in nahezu allen Teilen der Welt. Seit dem Frühjahr 2013 schaut die Welt besorgt nach China, wo ein neues Influenzavirus des Subtyps H7N9 versucht, seinen Platz in der menschlichen Bevölkerung zu beanspruchen. Die Erfolge des Verbundes FluResearchNet machen deutlich, wie wichtig die multidisziplinäre präventive Erforschung von Grippeviren ist, um Influenza-Pandemien frühzeitig vorzubeugen.

Die Virusgrippe oder Influenza stellt nach wie vor eine permanente Bedrohung für die Bevölkerung in allen Teilen der Welt dar. Will man der Bekämpfung dieser Grippeviren näherkommen, muss man sich die entscheidende Frage stellen: Welche Eigenschaften müssen Influenza-Erreger aus der Tierwelt erlangen, um Menschen zu infizieren und von ihnen weiterübertragen werden zu können. Diese Frage kann umfassend nur in interdisziplinärer Zusammenarbeit beantwortet werden.

In Kooperation mit Virologen, Immunologen, Zellbiologen, Veterinär- und Humanmedizinerinnen sowie Experten des Robert Koch-Instituts (RKI), des Friedrich-Loeffler-Instituts (FLI) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) bündelt das FluResearchNet, das an der Universität Münster koordiniert wird, erstmals die gesamte Influenza-Expertise in Deutschland und treibt damit die kollaborative Erforschung der Influenza-Viren voran.

### Schnelles Reaktionsvermögen dank präventiver Forschung

Der Aufbau des FluResearchNet erfolgte genau im richtigen Moment, um im Jahre 2009 mit den Forschungsaktivitäten auf die erste Influenzapandemie seit 40 Jahren zu reagieren. Hier zeigte sich die Weitsicht bei der initialen Planung, der Forschung zur Wirtsspezies Schwein eine besondere Aufmerksamkeit einzuräumen. Das flexible Netzwerk konnte zudem mit eigenen molekularen Analysen sehr schnell auf das Pandemieereignis reagieren.

Die Anbindung an den humanmedizinischen Bereich und das Nationale Referenzzentrum Influenza am Robert-Koch-Institut führte dazu, dass sehr rasch aktuelle Virusisolate ausgetauscht und den verschiedenen Projektbereichen zugeführt werden konnten. Das Netzwerk konnte dadurch schnell zum Wissen über Veränderungen dieser Viren beitragen, die dafür verantwortlich sind, dass sich die aus dem Schwein kommenden Erreger im Menschen vermehren können.

Dies kommt 2013 der Situation mit H7N9 zugute: Dieses Virus wird (noch) nur begrenzt von Tieren auf den Menschen und von Mensch zu Mensch übertragen. Hier muss sich die Wissenschaft durch schnelle, kontinuierliche Forschung im Wettlauf mit der Anpassung des Virus an den Menschen behaupten.

### **Neue Interventionsstrategien gegen das Vogelgrippe-Virus**

Neben der Erforschung des pandemischen Schweingrippe-Virus war ein Schwerpunkt der bisherigen Arbeiten des FluResearchNet die Untersuchung von hochpathogenen H5N1 Vogelgrippe-Influenzaviren. Diese Viren sind inzwischen das Modell für neuauftretende, aggressive Influenzaviren. Einer Eigenschaft dieser Viren galt hier besondere Aufmerksamkeit: Infektionen mit hochansteckenden H5N1 Viren lösen eine überschießende und damit für den Körper schädliche Immunantwort aus. Die bislang ungeklärte molekulare Ursache dieses Phänomens war Basis mehrerer sich ergänzender Projekte des FluResearchNet. Hier konnte eine Vielzahl von molekularen Grundlagenerkenntnissen gewonnen werden, die schließlich auch in die Entwicklung neuer Interventionsstrategien mündeten.

### **Fundierung antiviraler Ansätze in klinischen Studien**

Mehrere der antiviralen Ansätze, die das FluResearchNet entwickelt hat, haben mittlerweile zu Patentanmeldungen und Zusammenarbeiten mit Unternehmen für eine klinische Weiterentwicklung geführt. Auch das in der zweiten Förderphase aufgenommene klinisch orientierte Projekt am University of Gießen Lung Center, das sich spezifisch mit der Rolle verschiedener

Zelltypen während der Infektion der Lunge auseinandersetzt, hat bereits neue Interventionsansätze entwickelt. Dies zeigt ein weiteres Mal, wie die molekulare Grundlagenforschung innerhalb des Netzwerks erfolgreich in eine klinische Weiterentwicklung überführt werden kann.

### **Antivirale Strategien in der medikamentösen Therapie**

Für die medikamentöse Behandlung der Influenza stehen zurzeit nur wenige Wirkstoffe zur Verfügung, die direkt gegen das Viruspartikel gerichtet sind. Das vermehrte Auftreten von Resistenzen gegen diese Wirkstoffe zeigt, dass dringend neue Medikamente gegen die Grippe benötigt werden. Diese sollten idealerweise gegen alle Grippeerreger, auch gegen zukünftig neu auftretende Pathogene, wirksam sein und keine Resistenzen erzeugen. Hier verfolgt das FluResearchNet verschiedene Ansätze.

Ein neuer Zielpunkt aktueller antiviraler Strategien sind dabei zelluläre Faktoren, zum Beispiel intrazelluläre Signalwege, die das Virus für seine Vermehrung benötigt. Hier konnte in weitreichenden Kooperationsarbeiten aufgezeigt werden, dass neu entwickelte Hemmstoffe in Zellkultur und Versuchstieren antiviral gegen Influenza-Viren wirken, ohne Nebenwirkungen zu zeigen oder Resistenzen auszulösen. In Zukunft zielt das FluResearchNet darauf ab, die erreichten Erkenntnisse hinsichtlich der Entwicklung neuer antiviraler Strategien weiter auszubauen.

### **Wichtiger Ansprechpartner für Wissenschaft und Politik**

Das FluResearchNet wird als wichtiger Ansprechpartner in Wissenschaft und Politik wahrgenommen. So wurden Vertreter

des Verbundes 2009 und 2012 zu Consultation Meetings der WHO für die Erarbeitung einer Forschungsagenda zur Influenza und anderen respiratorischen Viruserkrankungen eingeladen. Mitglieder des FluResearchNet sind außerdem gefragte Keynote Speaker bei führenden internationalen Konferenzen. Das FluResearchNet richtet das Internationale Influenza Meeting aus. Die Fachkonferenz hat sich mittlerweile als hervorragendes Forum zum Austausch insbesondere in der Influenza-Grundlagenforschung im Kalender der virologischen Konferenzen fest etabliert und erlangte große Aufmerksamkeit in den Medien.

»Die Forschung im FluResearchNet ist die konkrete Umsetzung des One-Health-Gedanken: aviäre Influenza verstehen und dadurch humane Influenza vermeiden. Es gibt viel versprechende Ansätze, dennoch klafft hier oftmals noch eine Entwicklungslücke. Diese müssen wir überwinden, um gemeinsam mit der Industrie die Entwicklung neuer Therapien effizient voranzutreiben.«

Prof. Dr. Stephan Ludwig

## Ausgewählte Publikationen

Högner K, Wolff T, Pleschka S, Plog S, Gruber AD, Kalinke U, Walmrath HD, Bodner J, Gattenlöhner S, Lewe-Schlosser P, Matrosovich M, Seeger W, Lohmeyer J, and Herold S. Macrophage-expressed IFN- $\beta$  contributes to apoptotic alveolar epithelial cell injury in severe influenza virus pneumonia. (2013) *PLoS Pathog.* 9:e1003188

Khoufache K, Nacken W, Vogel A, Delenne M, Carmeliet P, Lina B, Rimmelzwaan GF, Planz O, Ludwig S, and Riteau B. Protease-Activated-Receptor-1 is a critical host pathogenicity factor for influenza A virus infections in mice. (2013) *J. Clin. Invest.* 123:206-214

Ehrhardt C, Rückle A, Hrinčius ER, Haasbach E, Anhlan D, Ahmann K, Banning C, Reiling SJ, Kühn J, Strobl S, Vitt D, Leban J, Planz O, and Ludwig S. The NF- $\kappa$ B inhibitor SC75741 efficiently blocks influenza virus propagation and confers a high barrier for development of viral resistance. (2013) *Cell Microbiol.* doi: 10.1111/cmi.12108. [Epub ahead of print]

Koerner I, Matrosovich MN, Haller O, Staeheli P, Kochs G. Altered receptor specificity and fusion activity of the hemagglutinin contribute to high virulence of a mouse-adapted influenza A virus. (2012) *J Gen Virol.* 93:970-979

Mänz B, Brunotte L, Reuther P, and Schwemmler M. Adaptive mutations in NEP compensate for defective H5N1 RNA replication in cultured human cells. (2012) *Nature Commun.* 3:802.

Blazejewska P, Kosciński L, Viegas N, Anhlan D, Ludwig S, Schughart K. Pathogenicity of different PR8 influenza A virus variants in mice is determined by both viral and host factors. (2011). *Virology.* 412(1):36-45.

Chase GP, Rameix-Welti MA, Zvirbliene A, Zvirblis G, Götz V, Wolff T, Naffakh N, and Schwemmler M. Influenza Virus Ribonucleoprotein Complexes Gain Preferential Access to Cellular Export Machinery through Chromatin Targeting. (2011). *PLoS Pathog.* 7(9):e1002187.

Droebner K, Pleschka S, Ludwig S, Planz O. Antiviral activity of the MEK-inhibitor U0126 against pandemic H1N1v and highly pathogenic avian influenza virus in vitro and in vivo. (2011). *Antiviral Res.* 92:195-203

Schusser B, Reuter A, von der Malsburg A, Penski N, Weigend S, Kaspers B, Staeheli P, Härtle S. Mx is dispensable for interferon-mediated resistance of chicken cells against influenza A virus. (2011). *J Virol.* 85:8307-15.

Hrinčius ER, Wixler V, Wolff T, Wagner R, Ludwig S, Ehrhardt C. CRK adaptor protein expression is required for efficient replication of avian influenza A viruses and controls JNK-mediated apoptotic responses. (2010) *Cell Microbiol.* 12, 831-43

Ma W, Brenner D, Wang Z, Dauber B, Ehrhardt C, Högner K, Herold S, Ludwig S, Wolff T, Yu K, Richt JA, Planz O, Pleschka S. The NS segment of an H5N1 highly pathogenic avian influenza virus (HPAIV) is sufficient to alter replication efficiency, cell tropism, and host range of an H7N1 HPAIV. (2010). *J Virol.* 84:2122-2133.

Dürwald R, Krumbholz A, Baumgarte S, Schlegel M, Vahlenkamp TW, Selbitz HJ, Wutzler P, Zell R. Swine influenza A vaccines, pandemic (H1N1) 2009 virus, and cross-reactivity. (2009) *Emerg Infect Dis* 16:1029-1030.

## Zahlen und Fakten

- Gründungsjahr: 2007
  - Förderer: BMBF
  - Anzahl Teilprojekte: 12 spezifische Projektbereiche
  - Anzahl Projektpartner: 18 Forschungslabors
  - Anzahl Publikationen: 113 Arbeiten in peer reviewed Journals (Stand Juni 2013)
  - 6 Patente
  - Veranstaltungen: Internationales Influenza Meeting im zweijährigen Intervall sowie jährliches Verbundtreffen
- Öffentlichkeitsarbeit: ausgewählte Artikel:
    - Deutsche Zeitschrift für Klinische Forschung (DZKF), 5/6-2011:42-47; Titel: »Zoonosen: Bekannte und neue Infektionskrankheiten – eine Herausforderung für die Forschung an der Schnittstelle von Human- und Veterinärmedizin«. (Präsentation des FluResearchNets mit den weiteren Forschungsverbänden zu zoonotischen Infektionskrankheiten.
    - Westdeutsche Zeitung, 04.09.2012; Titel: »Super-Impfstoff gegen Grippe entwickelt« (Anlass: 3rd International Influenza-Meeting)



Teilnehmer des 3rd International Influenzameeting 2012 in Münster.

Quelle: Peter Grewer

## Kontakt

c/o Institut für Molekulare Virologie  
Zentrum für Molekularbiologie der Entzündung (ZMBE)  
Von-Esmarch-Straße 56  
D-48149 Münster

Telefon: +49 (251) 8 35 77 – 91

Fax: +49 (251) 8 35 77 – 93

E-Mail: ludwigs@uni-muenster.de

Website:

[www.fluresearchnet.de](http://www.fluresearchnet.de)

**Sprecher:**

**Prof. Dr. Stephan Ludwig**



# Tollwut – noch immer eine Bedrohung für die öffentliche Gesundheit?

Fledermäuse spielen eine wichtige Rolle bei der Übertragung des Tollwut-Erregers. Quelle: Steven Russell Smith Photos/Shutterstock.com



## Forschungsverbund Lyssaviren

Als wieder aufkommende Gefahr für die öffentliche Gesundheit bezeichnen die Wissenschaftler im Verbund Lyssaviren die Gruppe der Tollwuterreger. Das erscheint auf den ersten Blick und angesichts der erfolgreichen Ausrottung der Fuchstollwut in Deutschland erstaunlich. Der Blick auf die Forschungsergebnisse des Verbundes bestätigt jedoch die geäußerten Befürchtungen. Die Fledermaustollwut existiert in Deutschland nach wie vor; und in vielen anderen Ländern sterben täglich unzählige Menschen an Tollwut. Unlängst wurden bei Fledermäusen in Deutschland sogar neue Tollwutviren gefunden.

Tollwut ist die älteste bekannte Zoonose der Menschheit. Deutschland ist zwar seit 2008 frei von klassischer Tollwut, doch spielt die Erkrankung in weiten Teilen der Welt noch immer eine große Rolle. Die WHO spricht von mehreren Zehntausend Todesopfern pro Jahr weltweit. Die Dunkelziffer ist hoch. In vielen Ländern Amerikas, Afrikas und Asiens ist Tollwut endemisch, und Menschen stecken sich täglich durch Bissverletzungen bei erkrankten Tieren an.

Frisch infizierte Personen müssen sofort medizinisch versorgt werden, denn bis heute ist Tollwut eine tödliche Erkrankung. Es gibt keine wirksame Therapie, wenn die Krankheit einmal ausgebrochen ist. Die einzige Rettung bei Verdacht auf eine Ansteckung ist die so genannte Postexpositionsprophylaxe – eine nachträgliche aktive und passive Immunisierung innerhalb weniger Tage nach der Infektion, die das Ausbrechen der Krankheit verhindern kann.

## Forschung geleitet vom One-Health-Gedanken

Im Verbund Lyssaviren erforschen Wissenschaftler seit November 2010 Tollwutviren – stets geleitet vom One-Health-Gedanken, der die Gesundheit von Mensch und Tier als miteinander verbundene Systeme versteht. In diesem Verbund arbeiten Human- und Veterinärmediziner in neun Forschungsprojekten an fünf national führenden Forschungseinrichtungen zusammen. Ziel des Forschungsverbundes ist es, einen deutlich sichtbaren Beitrag zur Prognose und Therapie dieser immer noch vernachlässigten Zoonose zu leisten.

## Das Virus und seine Wirte

Im Fokus steht das Virus, für das die bestimmten Tierarten, die es infizieren kann, als natürliche Reservoir fungieren, und das mit Menschen interagiert. Die Wissenschaftler untersuchen, wie das Virus aufgebaut ist und welchen Einfluss einzelne Virusgene auf die Ansteckungsfähigkeit, die Verbreitung und die Wirtsabwehr haben. Der Gedanke dabei ist, dass es einfacher sein wird, wirksame Therapien zu finden, wenn der Infektionsmechanismus des Virus im Organismus von Warmblütern genau verstanden ist.

Bei der Forschung im Lyssaviren-Verbund werden immer sowohl das Virus als auch die tierischen Reservoirwirte und die Menschen gemeinsam betrachtet. So werden in einem Unterprojekt in Afrika zusätzlich zu den Proben an Tieren Blut- und Organproben von Menschen, die an Gehirnentzündungen unklarer Genese verstorben sind, gesammelt und daraus die Verbreitung der Viren und Kontakthäufigkeit der Bevölkerung mit verschiedenen Tollwutviren abgeleitet.

### **Fledermäuse spielen eine wichtige Rolle**

Im Rahmen der Verbundforschung werden Lyssaviren auch in Wirten – überwiegend Fledermausarten – in Europa, Afrika und Südamerika untersucht. Fledermäuse leben in sehr großen Gruppen mit teilweise mehr als 1000 Individuen und können große Strecken zurücklegen. Das macht sie für die Forscher im Hinblick auf die Verbreitung von Viren so interessant. Dabei treibt die Forscher die Frage an, welche Lyssavirusspezies bei welchen Fledermäusen vorkommen und wie die Verbreitung der Erreger und deren Wirte ist. Aus diesen Ergebnissen, die auch Aufschluss über die Evolution dieser Viren geben sollen, lassen sich – so die Hoffnung der Forscher – Ansteckungswahrscheinlichkeiten ableiten und Präventionsmöglichkeiten erarbeiten.

### **Aufklärungsarbeit in Deutschland**

Der letzte Fall von Tollwut bei einem Menschen in Deutschland wurde im Jahr 2007 gemeldet. Die Infektion hatte – wie so häufig – auf einer Auslandsreise stattgefunden. Da trotz getigter Tollwut in Deutschland eine Ansteckung in anderen Ländern nach wie vor möglich ist, ist es wichtig, dass bei den Ärzten und der

Bevölkerung das Bewusstsein für diese Erkrankung geschärft wird. Im Rahmen des Lyssaviren-Verbundes wird daher seit 2010 untersucht, auf welchem Kenntnisstand sich Ärzte und Allgemeinbevölkerung im Hinblick auf vorbeugende sowie post-expositionelle Prophylaxe von Tollwuterkrankungen befinden. Zudem wird ermittelt, wie viele vorbeugende Tollwut-Schutzbehandlungen nach Verdacht auf eine Infektion in Deutschland durchgeführt werden. Hierfür wird angeregt, ein landesweites Register aufzubauen und kontinuierlich zu pflegen.

Als konkrete Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen stärker praxis- und fallbezogene Empfehlungen zur spezifischen »Wutschutzprophylaxe« für Mediziner entwickelt werden. Die Bevölkerung wird von den Forschungsergebnissen profitieren, indem Informationskampagnen gestartet sowie Broschüren herausgegeben werden, die die Aufmerksamkeit der Bevölkerung gegenüber den Infektionsrisiken sowohl im gewohnten Lebensumfeld als insbesondere auch auf Reisen in Endemiegebiete schärfen.

»Derzeit gibt es auf nationaler und internationaler Ebene kein vergleichbares Forschungsnetzwerk in der Tollwutforschung, welches eine derartige Vielfalt und Expertise von staatlichen, universitären und industriellen Forschungspartnern aufweist. Ein Umstand, um den uns viele Länder in der Welt beneiden.«

Dr. Thomas Müller

### **Impfstoffe für Wildtiere**

Höhepunkte der bisherigen Forschung sind die Entdeckung eines neuartigen Tollwutvirus bei Fledermäusen in Deutschland sowie die Entwicklung und Durchführung von Wirksamkeitsstudien für einen neuen Tollwutimpfstoffkandidaten für Wildtiere.

### **Forschung an die Erfordernisse der WHO anpassen**

Nach wie vor werden Tollwutviren in der Forschung ohne nachvollziehbaren Grund vernachlässigt. Deshalb sollen die Forschungsarbeiten – aufbauend auf den erreichten Ergebnissen – intensiviert und an die neusten Erfordernisse der WHO angepasst werden. Dabei sollen neben der Entwicklung neuartiger Impfköder und Impfstrategien für Wildtiere mit modernen Nachweisverfahren fehlende Informationen zum Vorkommen und zum Infektionsverlauf von Tollwutviren bei den Reservoirtieren gewonnen werden.

Ein wesentliches Ziel ist es, die molekularen Grundlagen von Tollwutvirus-spezifischen Mechanismen an der Schnittstelle der Erreger-Wirts-Beziehung aufzudecken und neue Behandlungsschemata zur Versorgung von Menschen zu entwickeln, die nach einem Biss durch ein Tollwut-verdächtiges Tier möglicherweise infiziert sind.

## Ausgewählte Publikationen

Drexler JF, Corman VM, Müller MA, Maganga GD, Vallo P, Binger T, Gloza-Rausch F, Rasche A, Yordanov S, Seebens A, Oppong S, Adu Sarkodie Y, Pongombo C, Lukashev AN, Schmidt-Chanasit J, Stöcker A, Carneiro AJ, Erbar S, Maisner A, Fronhoffs F, Buettner R, Kalko EK, Kruppa T, Franke CR, Kallies R, Yandoko ER, Herrler G, Reusken C, Hassanin A, Krüger DH, Matthee S, Ulrich RG, Leroy EM, Drosten C. Bats host major mammalian paramyxoviruses. *Nat Commun*. 2012 Apr 24;3:796.

Freuling C, Hampson K, Selhorst T, Schröder R, Meslin FX, Mettenleiter TC & Müller T. (in press). The elimination of fox rabies from Europe: determinants of success and lessons for the future. *Phil Trans R Soc B*.

Carneiro AJB, Franke CR, Stocker A, dos Santos F, de Sa JEU, Moraes-Silva E, Alves JNM, Brunink S, Corman VM, Drosten C & Drexler JF. (2010). Rabies Virus RNA in Naturally Infected Vampire Bats, Northeastern Brazil. *Emerg Infect Dis* 16, 2004-2006.

Freuling CM, Beer M, Conraths FJ, Finke S, Hoffmann B, Keller B, Kliemt J, Mettenleiter TC, Muhlbach E, Teifke JP, Wohlsein P & Müller T. (2011a). Novel Lyssavirus in Natterer's Bat, Germany. *Emerg Infect Dis* 17, 1519-1522.

Pollin R, Granzow H, Köllner B, Conzelmann KK, Finke S. (2013) Membrane and Inclusion Body Targeting of Lyssavirus Matrix Proteins. *Cell microbiol* 15, 200-212.

Banyard AC, Horton D, Freuling C, Müller T & Fooks AR (2013). Control and prevention of canine rabies: the need for building laboratory-based surveillance capacity. *Antiviral Res* doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.04.004>.

Fischer M, Hoffmann B, Wernike K, Freuling CM, Müller T, Aylan O, Brochier B, Cliquet F, Vázquez-Morón S, Hostnik P, Huovilainen A, Isaksson M, Kooi EA, Mooney J, Turcitu M, Rasmussen TB, Revilla-Fernández S, Smreczak M, M. Beer: A step forward in molecular diagnostics of Lyssaviruses – Results of a ring trial among European laboratories. *PLoS One* 8, e58372.

Scott TP, Fischer M, Khaiseb S, Freuling C, Höper D, Hoffmann B, Markotter W, Müller T & Nel LH. (2013). Complete Genome and Molecular Epidemiological Data Infer the Maintenance of Rabies among Kudu (*Tragelaphus strepsiceros*) in Namibia. *PLoS ONE* 8, e58739.

McElhinney LM, Marston DA, Freuling CM, Cragg W, Stankov S, Lalosević D, Lalosević V, Müller T & Fooks AR. (2011). Molecular diversity and evolutionary history of rabies virus strains circulating in the Balkans. *J Gen Virol* 92, 2171-2180.

McElhinney LM, Marston DA, Freuling CM, Leech S, van der Poel WHM, Echevarria J, Vazquez-Moron S, Horton DL, Müller T & Fooks AR (2012). Molecular Epidemiology of Bat Lyssaviruses in Europe. *Zoonoses Public Health*.doi: 10.1111/zph.12003

Rieder M & Conzelmann KH (2011). Interferon in Rabies Virus Infection. In *Adv Virus Res*, pp. 91-114. Edited by A. C. Jackson. Amsterdam: Elsevier.

Vos A, Conzelmann KK, Finke S, Müller T, Teifke JP, Fooks AR & Neubert A (2011). Immunogenicity Studies in Carnivores Using a Rabies Virus Construct with a Site-Directed Deletion in the Phosphoprotein. *Advances in Preventive Medicine*. 2011:898171

## Zahlen und Fakten

- Gründungsjahr: 2010
- Förderer: BMBF
- Anzahl Teilprojekte: 9
- Anzahl Verbundpartner: 5 führende Forschungseinrichtungen in Deutschland
- Anzahl Publikationen: 37 (Stand Juni 2013)
- Öffentlichkeitsarbeit: News der Zoonosenplattform zum Verbund Lyssaviren anlässlich des Welttollwuttags 2011, Pressemitteilung des Friedrich-Loeffler-Instituts und des Verbundes zum Welt-Tollwut-Tag 2012

## Kontakt

c/o Friedrich-Loeffler-Institut,  
Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit  
Institut für Molekularbiologie  
Südufer 10  
17493 Greifswald – Insel Riems

Telefon: +49 (3 83 51) 7 – 16 59

Fax: +49 (3 83 51) 7 – 12 75

Website:  
<http://lyssavirus.fli.bund.de/Home.aspx>

**Sprecher:**  
**Dr. Thomas Müller**

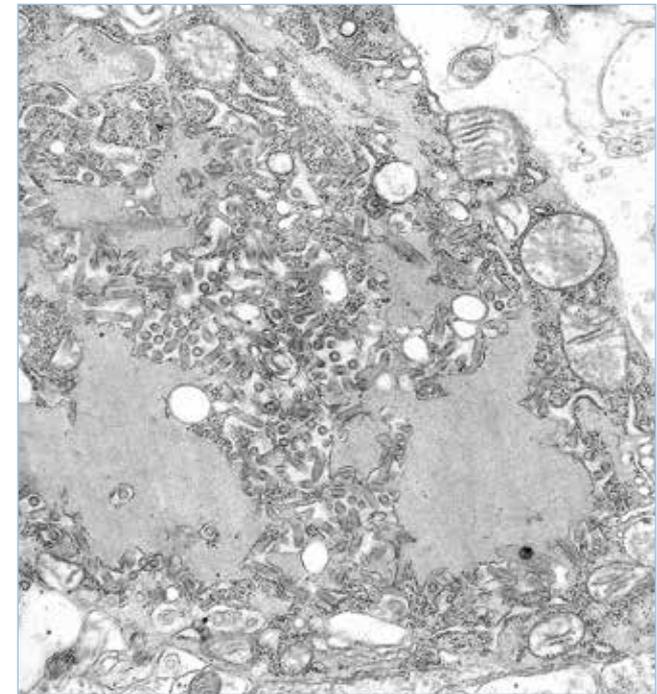


Bild oben: Ein bekannter Vertreter der Gattung Lyssavirus ist das Rabiesvirus, das die Tollwut auslöst. Elektronenmikroskopische Aufnahme von Tollwut-Viren in einer Zelle.

Quelle: Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Bild unten: Deutschland ist seit 2008 frei von klassischer Tollwut, die vielfach über infizierte Füchse übertragen wurde. Die Erkrankung spielt in weiten Teilen der Welt aber immer noch eine große Rolle. Quelle: Andrew Astbury/Shutterstock.com

# Gegen resistente Staphylokokken in Krankenhäusern und Ställen wirksam vorgehen



Bild oben: Landwirte, die beispielsweise in Schweinemastbetrieben arbeiten, haben ein hohes Risiko, sich mit MRSA zu infizieren. Quelle: MedVetStaph

Bild unten: Antibiotika-resistente *Staphylococcus aureus* sind besonders in Krankenhäusern ein großes Problem. Quelle: Sebastian Kaulitzki/Shutterstock.com



## Forschungsverbund MedVet-Staph: Interdisziplinäres Forschungsnetzwerk zur zoonotischen Bedeutung von *Staphylococcus aureus*

Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) sind als Problemkeime aus Krankenhäusern bekannt. Darüber hinaus spielen sie jedoch auch bei Haus- und Nutztieren eine Rolle. Da der Erreger vom Tier auf den Menschen und umgekehrt übertragen werden kann, arbeitet der Forschungsverbund MedVet-Staph die Zusammenhänge an der Schnittstelle zwischen Veterinär- und Humanmedizin auf und eröffnet konkrete Handlungs- und Präventionsperspektiven.

Der Verbund MedVet-Staph erforscht seit November 2010 die zoonotische Bedeutung von *Staphylococcus aureus*, insbesondere der Antibiotika-resistenten Vertreter »MRSA«. Die neun Teilprojekte des Verbunds nähern sich dem Thema auf unterschiedlichen Wegen und nehmen die Eigenschaften des Erregers ebenso in den Blick wie das Lebensmittel Fleisch oder den Erregereintrag in das Krankenhaus.

Im Team des Forschungsverbunds kooperieren Humanmediziner, Biologen und Veterinärmediziner eng miteinander, um alle Aspekte dieser Infektionskrankheit zu verstehen. Das Ziel dieser kontinuierlichen Zusammenarbeit ist es, Handlungsempfehlungen und vorbeugende sowie therapeutische Ansätze in den identifizierten Risikobereichen – zum Beispiel im Mastbetrieb, auf dem Schlachthof und im Krankenhaus – zu entwickeln und das Risiko, an MRSA zu erkranken, für die Allgemeinheit zu senken. Bereits nach kurzer Zeit konnten erste Ergebnisse vorgestellt werden.

### Der Erreger verändert sich permanent

*Staphylococcus aureus* sind bei Tieren und Menschen Bestandteil der natürlichen Hautflora. Bei etwa der Hälfte der Menschen besiedeln sie auch den Nasenraum. Zur Gefahr werden sie, wenn sie zu Erkrankungen führen, weil sie beispielsweise über eine Wunde in den Körper eindringen oder der Organismus immungeschwächt ist, oder wenn sie gegenüber Antibiotika resistent werden (»MRSA«). Der Verbund konnte durch seine Arbeit darstellen, dass tierassoziierte MRSA über so genannte Virulenzeigenschaften verfügen, die sie befähigen, Infektionen sowohl bei Tieren als auch bei Menschen auszulösen. Zudem wurden im Rahmen der Verbundarbeit bislang unbekannte Antibiotikaresistenzgene in diesen MRSA identifiziert. Daraus schließen die Wissenschaftler, dass sich MRSA unter dem Druck des Antibiotikagebrauchs kontinuierlich weiterentwickeln. Dies erschwert die Behandlung.

## **Bedeutung zoonotischer Übertragungen für Infektionen von Haustieren und Menschen**

Durch die Forschung im Verbund MedVet-Staph weiß man heute zudem, dass MRSA auch bei der Haltung von Haustieren eine Rolle spielen. MRSA sind bedeutende Infektionserreger von Hunden, Katzen und Pferden und können aufgrund ihres zoonotischen Potenzials durch engen Kontakt wechselseitig zwischen Tier und Mensch übertragen werden. Dieses Wissen ist eine wichtige Voraussetzung für effektive Behandlungsstrategien bei erkrankten Menschen und Tieren.

Wissenschaftler im MedVet-Staph Verbund wiesen nach, dass MRSA in der Lage sind, von Nutztieren auf Menschen, beispielsweise Landwirte, überzuspringen. Wenn diese Personen dann operiert oder aus anderen Gründen im Krankenhaus behandelt werden, können diese MRSA unter Umständen schwere Infektionen wie eine lebensbedrohliche Blutvergiftung (Sepsis) auslösen. Dies belegt die zoonotische Bedeutung von *Staphylococcus aureus* und zeigt, wie der Erreger aus Tierreservoirs in Einrichtungen des Gesundheitswesens eindringt. Zugleich wird an dieser Stelle besonders deutlich, wie wichtig die übergreifende Zusammenarbeit von Veterinärmedizinern und Humanmedizinern für die wirksame Vorbeugung und Bekämpfung der Erkrankung ist.

### **Wie verteilt sich MRSA entlang der Lebensmittelkette?**

Die Untersuchung von MRSA in der Lebensmittelkette und die Entwicklung eines Modells für die Übertragung der Erreger vom Lebensmittel auf den Menschen ist ebenso Teil der Arbeiten wie die Nutzung der Ergebnisse für die praktische Eindämmung

der Verbreitung. Dabei werden die Verbreitung von MRSA in Schlachthöfen, entlang der Lebensmittelkette und durch den Transport MRSA-besiedelter Tiere untersucht. Aufgrund der Forschungsergebnisse im MedVet-Staph-Verbund können nun notwendige Anpassungen an diesen Stellen unternommen werden, die helfen, eine weitere Übertragung der resistenten Keime auf den Menschen zu verhindern.

### **Anwendbare Ergebnisse für die Praxis**

Die bisherigen Ergebnisse des Forschungsverbundes MedVet-Staph haben direkte Bedeutung sowohl für die Planung von Infektions-Präventionsmaßnahmen im Human- und Veterinärbereich als auch für die Prävention des Eintrags von tierassoziierten MRSA in die Lebensmittelkette sowie für arbeitsmedizinische Fragestellungen, wie beispielsweise die Exposition für Landwirte und Tierärzte. Die Ergebnisse sind weiterhin wichtig für die Politikberatung im Hinblick auf das zu beurteilende Risiko für die Allgemeinbevölkerung. So wurden Ergebnisse des Verbundes beispielsweise bereits in den Landwirtschaftsausschüssen des Bundestages und des Landes Niedersachsen erörtert.

### **Ziele für die Zukunft**

In der Zukunft muss die Bedeutung von tierassoziierten MRSA für menschliche Infektionen weiter präzisiert werden. Dringend erforderlich ist zudem die Erforschung weiterer konkreter vorbeugender und therapeutischer Ansätze sowohl im Gesundheitssektor als auch in der Lebensmittelproduktion. Die bereits in der ersten Förderphase 2010 bis 2013 erarbeiteten Forschungsergebnisse müssen ausgebaut werden und sollen

künftig eine stetige, sichere Surveillance, Diagnostik und Prävention von zoonotischen MRSA ermöglichen. Mit dem Verbund MedVet-Staph existiert ein Lichtblick in der umfassenden MRSA-Bekämpfung auf veterinär- und humanmedizinischer Seite.

»Wir konnten im Rahmen unserer Arbeiten kritische Punkte für die Übertragung von MRSA zwischen Tier und Mensch identifizieren. Die Ergebnisse des Forschungsverbundes MedVet-Staph haben so direkte Bedeutung für die aktuelle Planung und Umsetzung von Infektions-Präventionsmaßnahmen in Human- und Veterinärmedizin.« Dr. Robin Köck

## Ausgewählte Publikationen

Cuny C et al. Absence of livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clonal complex CC398 as a nasal colonizer of pigs raised in an alternative system. *Appl Environ Microbiol* 2012; 78:1296-1297.

Cuny C et al. Rare occurrence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC130 with a novel *mecA* homologue in humans in Germany. *PLoS One* 2011; 6:e24360.

Feßler AT et al. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from food and food products of poultry origin in Germany. *Appl Environ Microbiol* 2011; 77:7151-7157.

Hauschild T et al. Target gene mutations among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and methicillin-susceptible *S. aureus* with elevated MICs of enrofloxacin obtained from diseased food-producing animals or food of animal origin. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:1791-1793.

Kadlec K et al. Unusual small plasmids carrying the novel resistance genes *dfrK* or *apmA* isolated from methicillin-resistant or -susceptible staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67:2342-2345.

Kadlec K et al. Novel and uncommon antimicrobial resistance genes in livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18:745-55.

Köck R et al. Characteristics of hospital patients colonized with livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) CC398 versus other MRSA clones. *J Hosp Infect.* 2011; 79:292-296.

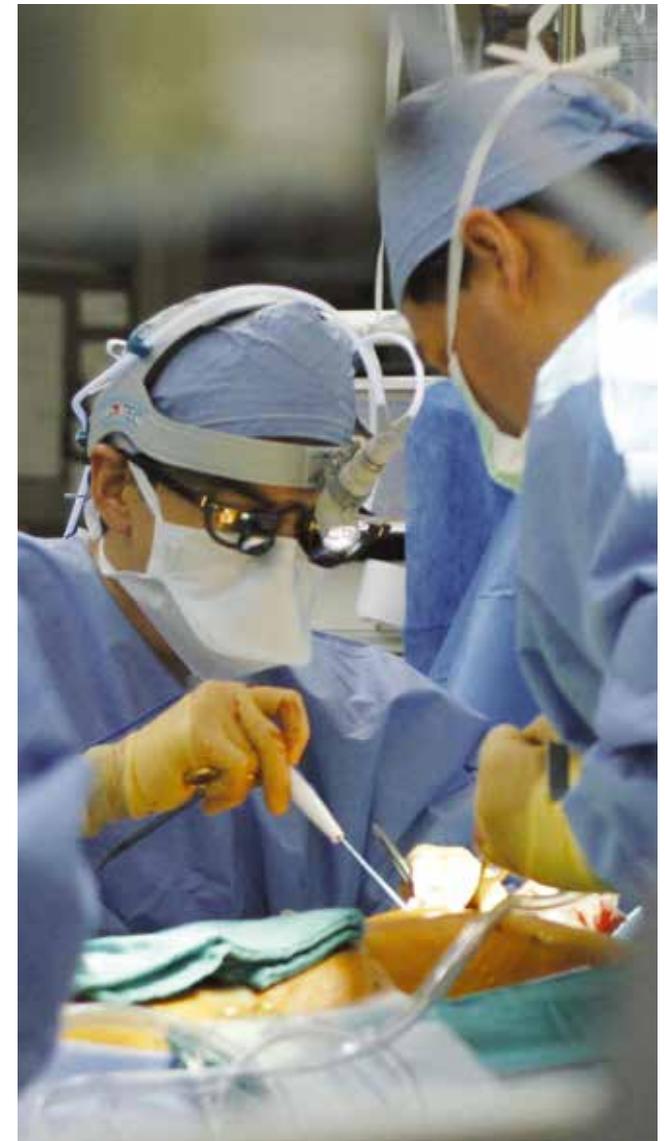
Kriegeskorte A et al. Human MRSA isolates with novel genetic homologue, Germany. *Emerg Infect Dis* 2012; 18:1016-1018.

Lassok B et al. From pig to pork: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in the pork production chain. *J Food Prot* 2013, 76:1095-1108.

Schaumburg F. et al. Population dynamics among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Isolates in Germany during a 6-year period. *J Clin Microbiol* 2012; 50(10):3186-92.

Walther B et al. MRSA variant in companion animals. *Emerg Infect Dis* 18:2017-2220.

Walther B et al. Sharing more than friendship-nasal colonization with coagulase-positive staphylococci (CPS) and co-habitation aspects of dogs and their owners. *PLoS One* 2012; 7:e35197.



Die bisherigen Ergebnisse des Forschungsverbundes MedVetStaph sind auch für arbeitsmedizinische Fragestellungen bedeutsam. Neben Landwirten sind auch Tierärzte einem hohen MRSA-Infektionsrisiko ausgesetzt. Quelle: MedVetStaph

Unter dem Druck von Antibiotika entwickeln sich die MRSA kontinuierlich weiter.  
Dies erschwert die Behandlung. Quelle: Mircea Bezergeann/Shutterstock.com



### Zahlen und Fakten

- Gründungsjahr: 2010
- Förderer: BMBF
- Anzahl Teilprojekte: 9
- Anzahl Publikationen: 25 (Stand November 2012)
- Öffentlichkeitsarbeit: Die Erkenntnisse des Verbundes MedVet-Staph wurden in zahlreichen Pressemitteilungen und Infoartikeln in verschiedenen Zeitschriften veröffentlicht.

### Kontakt

c/o Westfälische Wilhelms-Universität Münster  
Universitätsklinikum – Institut für Hygiene  
Robert-Koch-Str. 41  
48149 Münster

Telefon: +49 (251) 83 – 5 53 48

Fax: +49 (251) 83 – 5 56 88

Website:

<http://medvetstaph.net/>

**Sprecher:**

**Dr. Robin Köck**

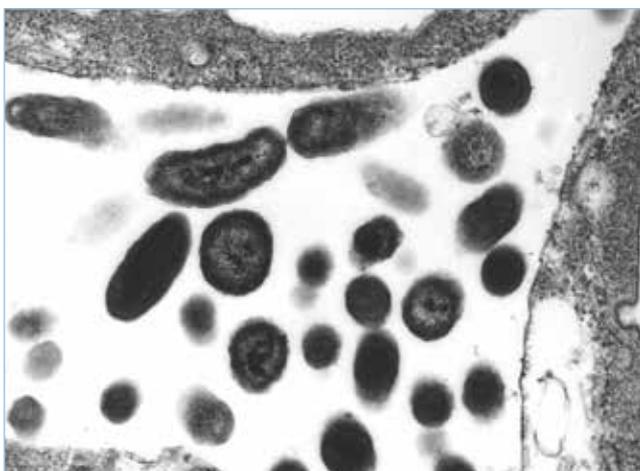


# Vorsorge treffen gegen die Erreger aus der Luft



Bild oben: In einigen Gegenden Deutschlands ist das Q-Fieber noch verbreitet, eine hoch ansteckende Zoonose. Gefährdet sind auch Spaziergänger, die an Weiden entlang laufen. Quelle: Wolfram Maginot

Bild unten: Erreger des Q-Fiebers ist *Coxiella burnetii*, ein Bakterium, das als Parasit innerhalb der Zellen des Wirtes lebt und das in der Landschaft oder im Fell von Tieren extrem überlebensfähig ist. Quelle: Henning K, Hotzel H, Peters M, Welge P, Popp W, Theegarten D (2009)



## Forschungsverbund Q-Fieber

Zoonosen sind oft auch Berufskrankheiten. So leiden Beschäftigte in der Landwirtschaft immer wieder an Erkrankungen, die vom Tier auf den Menschen übertragen wurden. Im Falle des Q-Fiebers sind allerdings auch Erholungssuchende wie Spaziergänger oder Naturinteressierte gefährdet, wenn sie über beweidete Landstriche streifen. Denn der Erreger kann durch feinen Staub über die Luft weit verbreitet werden und Infektionen hervorrufen. Der Verbund Q-Fieber forscht an dieser Krankheit, die bei Mensch und Tier häufig unerkannt bleibt, jedoch auch einen schweren Verlauf mit sehr unangenehmen Langzeitfolgen für die Betroffenen nehmen kann.

Das Q-Fieber (QueryFieber) ist eine der wenigen sehr gefährlichen und hoch ansteckenden Zoonosen, die in Deutschland noch endemisch weit verbreitet sind. Das Fieber wird durch das intrazellulär lebende Bakterium *Coxiella burnetii* verursacht, das unter anderem in Staub, in Wolle oder auf Heu jahrelang überleben kann. Gleichzeitig sind das Bakterium bzw. seine Dauerformen hoch resistent gegenüber chemischen und physikalischen Einflüssen, wie zum Beispiel Trockenheit oder Hitze.

Infizierte Nutztiere, wie unter anderem Schafe, scheiden Coxiellen mit ihren Geburtsprodukten, mit Urin, Kot oder Milch aus oder tragen infizierte Zeckenkot in ihrem Fell. Das Q-Fieber-Bakterium wird häufig über die Luft auf die Atemwege übertragen. So wurden Menschen noch durch bis zu zwei Kilometer entfernte infizierte Tierherden angesteckt, und es können bei geeigneter Wetterlage (Trockenheit und Wind) jederzeit so genannte Kleinraumepidemien mit Hunderten von Patienten entstehen. Außerdem kann der direkte Kontakt mit erkrankten Tieren oder das Verarbeiten von tierischen Produkten wie Wolle oder Häute ebenfalls zu Erkrankungen führen. Eine Übertragung des

Q-Fiebers von Mensch zu Mensch wurde bisher sehr selten, zum Beispiel bei der Transfusion von mit Coxiellen kontaminiertem Blut oder Blutprodukten oder bei der Geburtshilfe beschrieben.

### Selten erkannt und dennoch bedrohlich

Eine Erkrankung mit Q-Fieber verläuft bei Tier und Mensch häufig klinisch unerkannt. Beim Menschen entwickeln schätzungsweise nur 30 bis 40 Prozent der Infizierten eine milde, grippeartige Erkrankung nach einer Inkubationszeit von zwei bis drei Wochen. Nimmt die Infektion jedoch einen schweren Verlauf, kann es unter anderem zu Leber-, Herzmuskel- und atypischer Lungenentzündung oder zur Entzündung der Hirnhäute kommen. Bei Tieren kann eine Infektion ebenfalls einen schweren Verlauf nehmen und Aborte oder Frühgeburten bei Rindern, Schafen und Ziegen, aber auch bei Hauskatzen verursachen. Dabei werden massiv Erreger ausgeschieden, die im Stroh oder im Erdreich viele Jahre infektiös bleiben können – auch für den Menschen.

Der Verbund Q-Fieber erforscht die Epidemiologie und die molekulare Pathogenese des Q-Fiebers. Dabei stehen Prävalenzstudien bei Mensch und Tier sowie der Erkenntniszugewinn zur Fähigkeit von *C. burnetii*, sich in den Geweben des Körpers festzusetzen, im Mittelpunkt der Aktivitäten. Die Umsetzung der Ergebnisse wird in neue Diagnostika und möglicherweise auch in effektive Prophylaktika, beispielsweise Impfstoffe, münden. Dazu wird die Durchseuchungskinetik von Schafherden simuliert, und es werden umfangreiche Zellkulturstudien durchgeführt.

#### **Risikofaktoren ermittelt**

Seit seiner Gründung im Jahr 2006 kann der Verbund auf erfolgreiche Ergebnisse der Zusammenarbeit von Veterinär- und Humanmedizin zurückblicken. So wurden zwei humanmedizinische S3-Spezialdiagnostiklabors (Konsiliarlabor Stuttgart und Universität Jena) eingerichtet, die dabei helfen, die diagnostische Sicherheit deutlich zu erhöhen. Außerdem konnten die umfangreichen Prävalenzstudien bei Menschen und Tieren Risikofaktoren, Durchseuchungsmuster und Risikogebiete ermitteln. Fazit ist, dass ein Großteil der Fälle sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin übersehen wird. Das bisher als hoch eingeschätzte Risiko für Schwangere mit Q-Fieber konnte relativiert werden. Damit wurden auch bessere Therapieempfehlungen erarbeitet.

Durch die weltweit erste, auf statistischen Kriterien beruhende Prävalenzstudie bei Schafherden wurde gezeigt, dass *C. burnetii* auch in klinisch unauffälligen Herden weit verbreitet ist. Eine neue, optimierte Risikobewertung und Surveillance ist deshalb dringend notwendig. Die Abschätzung der Wirtschaftlichkeit

einer Herdensanierung (Impfung, Therapie und Hygiene) wird zu praxistauglichen und realistischen Handlungsanweisungen für akute Q-Fiebersausbrüche bei kleinen Wiederkäuern führen und somit auch den Menschen schützen.

Überdies hat eine europaweite Zusammenarbeit von Spezialisten gezeigt, dass nur eine Grenzen überschreitende Bekämpfung des Q-Fiebers zur Ausrottung führen kann. Dabei ist vor allem die erfolgreiche Eliminierung des Erregers aus den Tierbeständen notwendig, um die Gefährdung des Menschen ausschließen zu können.

#### **Auf dem Weg zu verbesserter Diagnostik und protektiven Impfstoffen**

Im Falle von Ausbrüchen des Q-Fiebers bietet der Verbund schnelle, interdisziplinäre und kompetente Hilfe. Bei Ausbrüchen helfen Expertenteams vor Ort mit Rat und Tat, beispielsweise bei Hygienemaßnahmen, bei der Probenentnahme und Diagnostik, bei Schulungsmaßnahmen oder mit Informationsveranstaltungen. Besonderer Wert wird auf eine Versachlichung der häufig hitzig geführten Diskussionen bei Ausbruchsgeschehen gelegt. Die angewandte Forschung des Verbundes dient direkt dem Wohl von Q-Fieber exponierten Personengruppen, wie Anwohnern von Weiden, Naturbesuchern, Tierärzten, Schäfern und nicht zuletzt Konsumenten und Patienten.

Die Grundlagenforschung könnte darüber hinaus in einer nächsten Förderphase weiterhin zur Entwicklung von protektiven Impfstoffen für das Reservoir Tier, optimierten Therapieplänen beim

»Der Forschungsverbund Q-Fieber in Deutschland war von Anfang an so angelegt, dass die zu bearbeitenden Fragestellungen unmittelbar praxisrelevant sind. Die gewonnenen Ergebnisse fließen direkt in die Arbeit von Ärzten und Tierärzten, die mit Q-Fieber-Fällen konfrontiert sind, zurück und werden zum Wohl von Menschen und Tieren eingesetzt: Sie tragen damit auch zum wirtschaftlichen Erfolg des Tierhalters bei.«

Prof. Dr. Heinrich Neubauer

Menschen und nachhaltigen Herdensanierungsstrategien beitragen. Außerdem wird angestrebt, die zur Diagnostik verwendeten Techniken in Zukunft zu vereinfachen, »pen-side«-Teste zum Vor-Ort-Einsatz bereitzustellen und somit auch Kosten zu reduzieren.

Eine weitere Aufgabe des Verbunds ist es, Infektketten des Q-Fiebers aufzuklären und nach tatsächlichen Erreger-Reservoirs in der Umwelt zu suchen. Ferner müssen bessere Aufklärungsmaßnahmen etabliert und damit die individuelle Aufmerksamkeit gesteigert werden, um die Erkennung der Erkrankung und die Meldedisziplin zu verbessern. Im internationalen Kontext ist in Zukunft die Etablierung eines europäischen Netzwerkes zur Tilgung des Q-Fiebers in unseren Tierbeständen denkbar und erstrebenswert.

## Ausgewählte Publikationen

Eibach R, Bothe F, Runge M, Ganter M. Long-term monitoring of a *Coxiella burnetii*-infected sheep flock after vaccination and antibiotic treatment under field conditions. *Berl Münch Tierärztl Wochenschr.* 2013, 126(1-2); 3-9.

Georgiev M, Afonso A, Neubauer H, Needham H, Thiery R, Rodolakis A, Roest H, Stark K, Stegeman J, Vellema P, van der Hoek W, More S. Q fever in humans and farm animals in four European countries, 1982 to 2010. *Euro Surveill.* 2013, 18(8).

Boden K, Brückmann A, Wagner-Wiening C, Hermann B, Henning K, Junghans T, Seidel T, Baier M, Straube E, Theegarten D. Maternofetal consequences of *Coxiella burnetii* infection in pregnancy: a case series of two outbreaks. *BMC Infect Dis.* 2012 Dec 19;12:359.

Eibach R, Bothe F, Runge M, Fischer SF, Philipp W, Ganter M. Q fever: baseline monitoring of a sheep and a goat flock associated with human infections. *Epidemiol Infect.* 2012, 140(11);1939-1949.

Hackert VH, van der Hoek W, Dukers-Muijers N, de Bruin A, Al Dahouk S, Neubauer H, Bruggeman CA, Hoebe CJ. Q Fever: Single-Point Source Outbreak with High Attack Rates and Massive Numbers of Undetected Infections across an Entire Region. *Clin Infect Dis.* 2012, 55(12);1591-1599.

Hilbert A, Schmoock G, Lenzo H, Moog U, Diller R, Fröhlich A, Hoffmann L, Horner S, Elschner M, Tomaso H, Henning K, Neubauer H, Sprague LD. Prevalence of *Coxiella burnetii* in clinically healthy German sheep flocks. *BMC Res Notes.* 2012, 5; 152.

Schilling AK, Hotzel H, Methner U, Sprague LD, Schmoock G, El-Adawy H, Ehrlich R, Wöhr AC, Erhard M, Geue L. Zoonotic agents in small ruminants kept on city farms in southern Germany. *Appl Environ Microbiol.* 2012, 78(11); 3785-93.

Hildebrandt A, Straube E, Neubauer H, Schmoock G. *Coxiella burnetii* and Coinfections in Ixodes ricinus Ticks in Central Germany. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011, 11;1205-1207.

Fischer SF, Sting R, Bürstel D. Leitlinien zum Q-Fieber-Maßnahmen im Falle des Auftretens von Q-Fieber. Amtstierärztlicher Dienst und Lebensmittelkontrolle. 2010, 17;116-118.

Palkovicova K, Ihnatko R, Vadovic P, Betinova E, Skultety L, Frangoulidis D, Toman R. A monoclonal antibody specific for a unique biomarker, virenose, in a lipopolysaccharide of *Coxiella burnetii*. *Clin Microbiol Infect.* 2009, 15 Suppl 2;183-184.

Sidi-Boumedine K, Rousset E, Henning K, Ziller M, Niemczuck K, Roest HIJ, Thiéry R. Development of harmonised schemes for the monitoring and reporting of Q-Fever in animals in the European Union. EFSA-Q-2009-00511, <http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/48e.htm>

Panning M, Kilwinski J, Greiner-Fischer S, Peters M, Kramme S, Frangoulidis D, Meyer H, Henning K, Drosten C. High throughput detection of *Coxiella burnetii* by realtime PCR with internal control system and automated DNA preparation. *BMC Microbiol.* 2008, 8; 77.

## Zahlen und Fakten

- Gründungsjahr: 2007
- Förderer: BMBF
- Anzahl Teilprojekte: 5
- Anzahl Projektpartner: 12 Projektteilnehmer in der 1. und 2. Förderphase
- Anzahl Publikationen: 42 sowie 71 Vorträge und Poster (Stand Juni 2013)
- Öffentlichkeitsarbeit:
  - Interview mit Dr. Klaus Henning in »Logo-Das Wissenschaftsmagazin«, NDR, Sendung vom 22.01.2010
  - Interview mit Prof. Dr. Martin Ganter: »Gefahr aus dem Ziegenstall«, Deutschlandradio, Sendung vom 28.12.2009
  - Interview mit Prof. Dr. Heinrich Neubauer: »Überspringen leicht gemacht«, Deutschlandradio, Sendung vom 8.10.2009

## Kontakt

c/o Institut für bakterielle Infektionen und Zoonosen  
Friedrich-Loeffler-Institut  
Naumburger Str. 96 a  
07743 Jena

Telefon: +49 (36 41) 8 04 22 – 00  
Fax: +49 (36 41) 8 04 22 – 28  
E-Mail: [heinrich.neubauer@fli.bund.de](mailto:heinrich.neubauer@fli.bund.de)

Website:  
[www.fli.bund.de/de/startseite/institute/institut-fuer-bakterielle-infektionen-und-zoonosen/projekte/bmbf-verbundprojekt-q-fieber.html](http://www.fli.bund.de/de/startseite/institute/institut-fuer-bakterielle-infektionen-und-zoonosen/projekte/bmbf-verbundprojekt-q-fieber.html)

**Sprecher:**  
**Prof. Dr. Heinrich Neubauer**

Die Grundlagenforschung des Forschungsverbundes Q-Fieber soll künftig unter anderem zu nachhaltigen Herdensanierungsstrategien beitragen. Quelle: Wolfram Maginot



# Resistente Keime erforschen



Bild oben: Das Bakterium *Escherichia coli* kommt bei Menschen und Tieren im Darm vor und wirkt dort unter anderem als Vitaminproduzent. Es kann allerdings auch Krankheiten verursachen, was insbesondere dann ein Problem wird, wenn die Bakterien Resistenzen entwickeln und mit Antibiotika kaum noch zu bekämpfen sind. Quelle: RAI CREATIONZS/Shutterstock.com

Bild unten: Damit *Escherichia coli* biochemisch nachgewiesen werden können, werden sie auf einem Nährmedium kultiviert. Quelle: Tomasz Nieweglowski/Shutterstock.com



## RESET – Forschungsverbund zu resistenten Enterobakterien

Die Erfindung von Antibiotika bedeutete eine Revolution in der Medizin. Viele tödliche Erkrankungen sind seitdem heilbar geworden und haben ihren Schrecken verloren. Doch diese wirksame Waffe gegen Bakterien droht nun stumpf zu werden. Bakterien entwickeln zunehmend Resistenzen und können die Therapie mit Antibiotika unbeschadet überstehen. Und nicht nur das: Sie können die Resistenzeigenschaften sogar an andere Bakterien weitergeben. Diese resistenten Bakterien wurden in den letzten Jahren in den unterschiedlichsten Quellen (Mensch, Tier, Umwelt) nachgewiesen. Auch Lebensmittel können bei der Übertragung zwischen Tieren und Menschen eine Rolle spielen. Der RESET-Verbund sucht nach Lösungsansätzen zu diesem Problemkreis, indem er aktuelle Daten zum Auftreten und zur Übertragung von ESBL-*E. coli* sammelt und einer gemeinsamen Risikobewertung zuführt.

Resistente Bakterien stellen ein Risiko für die Gesundheit von Menschen und Tieren dar. Mehr über die Verbreitung und die Eigenschaften resistenter Erreger zu wissen, ist daher von größter Wichtigkeit für Wissenschaftler, Ärzte, Tierärzte und Öffentlichkeit. Der Verbund RESET untersucht das Vorkommen resistenter Darmbakterien bei Mensch, Tier und Lebensmitteln, um eine Grundlage für präventive Ansätze zu bilden, und informiert in wissenschaftlichen Publikationen und über die Medien regelmäßig über die Ergebnisse seiner Arbeit.

Häufig tragen harmlose Bakterien genetische Informationen für Resistenzen. In diesem Kontext ist oft die Rede von ESBL-Bildnern. ESBL steht für Extended-Spectrum Beta-Lactamase. ESBL-Bakterien tragen ein Plasmid (eine separate Geninformation), das für die Bildung des Enzyms Beta-Lactamase notwendig ist. Dieses Enzym ist in der Lage, die Wirkung zahlreicher Antibiotika aufzuheben, indem es deren Wirkstoff zerstört. Das Plasmid und somit die Antibiotika-zerstörende Eigenschaft kann, auch

über Stammgrenzen hinweg, von einem Bakterium an andere weitergegeben werden.

### Resistente Bakterien sind häufiger und weiter verbreitet als erwartet

Im Rahmen der Arbeiten von RESET werden Tiere, Menschen, Umwelt und Lebensmittel auf das Vorhandensein resistenter Darmbakterien untersucht. Dabei stellte sich in diversen Teilprojekten recht schnell heraus, dass ESBL-bildende Bakterien deutlich häufiger und weiter verbreitet vorkommen als erwartet. Ob Rinder, Schweine, Geflügel, gesunde oder kranke Menschen, Milch oder Kohl – überall konnten ESBL-positive *E. coli* nachgewiesen werden. Dieser epidemiologische Befund erschwert die Identifizierung von Übertragungswegen, so dass es erforderlich ist, sehr differenzierte diagnostische Verfahren zur Charakterisierung anzuwenden, um Art und Umfang der Transmission der Resistenzen zwischen den betrachteten Populationen abschätzen zu können.

Die Wissenschaftler im RESET-Verbund fanden zudem heraus, dass bereits durch geringe Mengen von Antibiotika resistente Bakterien selektiert werden, so dass nicht nur Therapien, sondern auch zufällig aufgenommene, kleine Mengen von Antibiotika die Ansammlung resistenter Bakterien im Organismus begünstigen. So wurde experimentell Gülle mit Antibiotika und Bakterien versetzt. Diese Antibiotika und resistenten Darmbakterien konnten anschließend bei den angebauten und mit der Gülle gedüngten Pflanzen nachgewiesen werden.

#### **Auch Reserveantibiotika drohen unwirksam zu werden**

Im Rahmen von RESET wurden zudem erstmals weitere Resistenzeigenschaften in Darmbakterien von Tieren gefunden. Diese Bakterien produzieren sogenannte Carbapenase, also Enzyme, die eine weitere Antibiotikaklasse unwirksam machen können. Diese Carbapeneme gelten derzeit als Reserveantibiotika für die Humanmedizin. Sie werden üblicherweise dann eingesetzt, wenn keine anderen Antibiotika mehr wirken.

#### **Risikobewertung zu resistenten Bakterien muss komplexe biologische Systeme analysieren**

Um alle Ergebnisse aus dem Forschungsverbund sicher zu hinterlegen und gemeinsam unter verschiedenen Gesichtspunkten auswerten zu können, werden sie in der RESET-Datenbank zusammengefasst, so dass sämtliche komplexe biologische Information gesamthaft zur Verfügung steht. Diese soll unter anderem auch Modellierungen zur Risikobewertung ermöglichen und damit helfen, den Schutz der Bevölkerung zu verbessern.

Nachdem es inzwischen dank der Arbeiten des RESET-Verbundes einen ersten Überblick über das Vorkommen und die Wechselwirkungen zwischen resistenten Enterobakterien in Tieren und Menschen gibt, stellen sich zwei weitere wichtige Fragen: Wie kann präventiv Abhilfe geschaffen werden? Wie kann mit einer Besiedelung mit resistenten Darmbakterien bei Menschen und Tieren umgegangen werden? Diese Fragen sind derzeit noch ungeklärt. Die zukünftige Forschung auf dem Gebiet der resistenten Enterobakterien wird sie beantworten müssen.



Bereits durch geringe Mengen von Antibiotika werden resistente Bakterien selektiert, so dass nicht nur Therapien, sondern auch zufällig – beispielsweise mit der Nahrung – aufgenommene Antibiotika die Ansammlung resistenter Bakterien im Organismus begünstigen. Quelle: Nikita G. Sidorov/Shutterstock.com

»Der Zoonosenverbund RESET ist als deutsche Forschungsinfrastruktur nicht mehr wegzudenken. Er agiert interdisziplinär und bewirkt eine bisher nie dagewesene Vernetzung zur Erforschung resistenter Bakterien zwischen Human- und Veterinärmedizinern, zwischen Forschern aus Universitäten und Bundes-Ressortforschungseinrichtungen und zwischen Mikrobiologen und Epidemiologen. Damit kann die weitere Zusammenarbeit einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis der Resistenzproblematik liefern, der weit über die bisherige wissenschaftliche Arbeit hinausgeht, so dass auch Konzepte zur Eindämmung von Resistenzen erarbeitet werden.« Prof. Dr. Lothar Kreienbrock

## Ausgewählte Publikationen

Fischer J, Rodríguez I, Schmogger S, Friese A, Roesler U, Helmuth R, Guerra B. 2012, *Escherichia coli* producing VIM-1 carbapenemase isolated on a pig farm. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67, 1793-1795.

Fischer J, Rodríguez I, Schmogger S, Friese A, Roesler U, Helmuth R, Guerra B. 2013. *Salmonella enterica subsp. enterica* producing VIM-1 carbapenemase isolated from livestock farms. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, pp. 478-480.

Kaesbohrer A, Schroeter A, Tenhagen BA, Alt K, Guerra B, Appel B. 2012, Emerging antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* with public health relevance. *Zoonoses and Public Health* 59, 158-165.

Kola A, Kohler C, Pfeifer Y, Schwab F, Kühn K, Schulz K, Balau V, Breitbart K, Bast A, Witte W, Gastmeier P, Steinmetz I. 2012, High prevalence of extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in organic and conventional retail chicken meat, Germany. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67, 2631-2634.

Künne C, Billion A, Mshana SE, Schmiedel J, Domann E, Hossain H, Hain T, Imirzalioglu C, Chakraborty T. 2012, Complete sequences of plasmids from the hemolytic-uremic syndrome-associated *Escherichia coli* Strain HUSEC41. *Journal of Bacteriology* 194, 532-533.

Meyer E, Gastmeier P, Kola A, Schwab F. 2012, Pet animals and foreign travel are risk factors for colonisation with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Infection* 40, 685-687.

Pfeifer Y, Eller C. 2012. Aktuelle Daten und Trends zur  $\beta$ -Lactam-Resistenz bei gramnegativen Infektionserregern. *Bundesgesundheitsblatt*. 55, 1405-1409.

Schink A-K, Kadlec K, Hauschild T, Brenner Michael G, Dörner JC, Ludwig C, Werckenthin C, Hehnen H-R, Stephan B, Schwarz S. 2013, Susceptibility of canine and feline bacterial pathogens to pradofloxacin and comparison with other fluoroquinolones approved for companion animals. *Veterinary Microbiology* 162, 119-126.

Schink A-K, Kadlec K, Schwarz S. 2012, Detection of qnr genes among *Escherichia coli* isolates of animal origin and complete sequence of the conjugative qnrB19-carrying plasmid pQNR2078. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 67, 1099-1102.

Schmid A, Hörmansdorfer S, Messelhäusser U, Käsböhrer A, Sauter-Louis C, Mansfeld R. 2013, Prevalence of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases producing *Escherichia coli* on Bavarian dairy and beef cattle farms. *Applied and Environmental Microbiology* 79, 3027-3032.

Im Rahmen der Arbeiten des RESET-Verbundes konnte nachgewiesen werden, dass ESBL-positive *E. coli* weiter verbreitet sind als bisher angenommen. Sie wurden bei Tieren und Menschen und sogar auf Kohl nachgewiesen.  
Quelle: Ian Holland/Shutterstock.com



## Zahlen und Fakten

- Gründungsjahr: 2010
- Förderer: BMBF
- Anzahl Teilprojekte: 10
- Anzahl Verbundpartner: 10 Partner und 7 assoziierte Partner
- Anzahl Publikationen: 21 (Stand Juni 2013)
- Anzahl Verbund-interner Treffen: 20
- Zahl der akademischen Arbeiten : 1 Bachelor-, 1 PhD-Arbeit, 3 Dissertationen (Stand Juni 2013); eine Arbeit wurde mit dem Bernd-Streitberg-Preis 2013 der Deutschen Region der Internationalen Biometrischen Gesellschaft und eine mit dem Förderpreis des Fördervereins des Friedrich-Loeffler-Instituts 2013 ausgezeichnet
- Wichtigste Medienberichte:
  - Deutschlandfunk – Forschung aktuell: Resistente Darmbakterien (10.04.2013)
  - ZDF: Mettbrötchen mit Keimen (15.01.2013)
  - Stiftung Warentest; Test 11/2012 – Special: Antibiotika: Warum zu viel krankmacht
  - Deutschlandfunk – Sprechstunde: Vorsicht bei Keimen aus der Massentierhaltung (29.5.2012)

## Kontakt

c/o Tierärztliche Hochschule Hannover  
Institut für Biometrie, Epidemiologie  
und Informationsverarbeitung  
Bünteweg 2  
30559 Hannover

Telefon: +49 (511) 9 53 – 79 70

Fax: +49 (511) 9 53 – 79 74

Website:

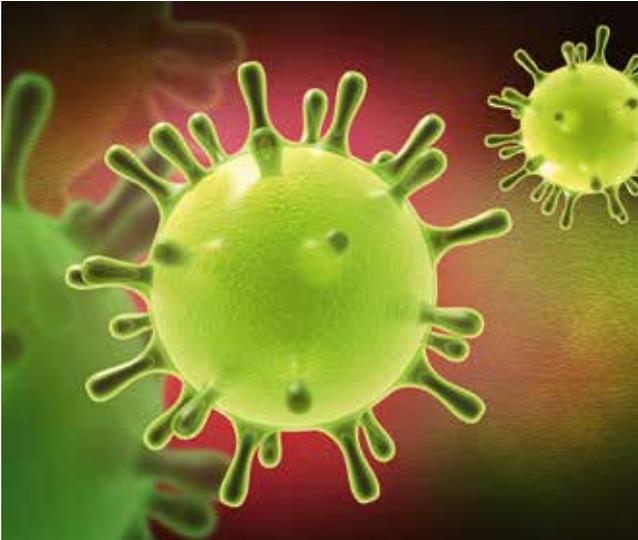
<http://www.reset-verbund.de/>

**Sprecher:**

**Prof. Dr. Lothar Kreienbrock**



# Coronaviren: Von der Zoonose zur Anthroponose



Das SARS-Coronavirus, das die Welt 2002/2003 bedrohte, ist nun im Labor ein Modell, um zu verstehen, wie Coronaviren den Sprung vom Tier zum Menschen schaffen. Quelle: dream designs/Shutterstock.com

## Forschungsverbund Ökologie und Pathogenese von SARS

Zehn Jahre nach dem Ausbruch von SARS verunsichert das Auftreten von neuartigen Coronaviren (MERS-CoV) die Weltbevölkerung. Die Entstehung von Epidemien durch diese Erreger ist voller Rätsel, ihre Bedrohung jedoch höchst real: Haben die Viren erst einmal den Sprung vom Tier auf den Menschen geschafft, sind sie über die Atemwege von Mensch zu Mensch sehr leicht übertragbar.

Viren passen sich hochgradig an ihre Wirtstiere an, der Wechsel zu anderen Wirten ist für sie in der Regel schädlich. Schaffen es die Erreger aber, vom Tier auf den Menschen überzugehen, wird aus einer Zoonose schnell eine bedrohliche Erkrankung der Menschen – eine Anthroponose, die auch unabhängig vom ursprünglichen Wirtstier fortbestehen kann. Dies zeigte sich deutlich während der ersten und bisher einzigen SARS-Pandemie im Jahr 2002/2003, der weltweit fast 1.000 Menschen zum Opfer fielen.

### Hoch ansteckend und schwer zu diagnostizieren

Die leichte Übertragbarkeit von Mensch zu Mensch und ein potentiell schwerwiegender Krankheitsverlauf macht SARS zu einer äußerst gefährlichen Erkrankung. Auch die Diagnose ist schwierig zu stellen, da die anfänglichen Symptome einer SARS-Infektion denen anderer Erkrankungen ähneln, beispielsweise der Influenza. SARS (Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom) äußert sich zunächst als Lungenentzündung, die mit Husten, hohem Fieber, Atembeschwerden, Halsschmerzen und schwerem Krankheitsgefühl verbunden ist. In vielen Fällen endet die Infektion tödlich.

Ursache der Erkrankung, für die es heute keine spezifische Therapie gibt, ist ein Virus aus der Familie der Coronaviren. Lediglich ihre Symptome können gelindert werden. Die Übertragung des Erregers von Mensch zu Mensch erfolgt vermutlich hauptsächlich durch Tröpfcheninfektion aus kurzer Distanz. Damit kann der enge Kontakt zu hustenden und niesenden Infizierten ein bedeutendes Infektionsrisiko darstellen.

### SARS als einzigartiges Modell für den Wirtswechselprozess

Der Übergang des SARS-Coronavirus von seinen natürlichen Wirten auf den Menschen und die darauf folgende epidemische Ausbreitung bietet ein einzigartiges Modell zum Studium der Entstehung einer Krankheit und der Ökologie einer Zoonose. Der Forschungsverbund »Ökologie und Pathogenese von SARS« generiert grundlegende Erkenntnisse zu allen Stufen dieses Prozesses: zum dauerhaften Verbleib von Erregern im natürlichen Reservoir, zu den Mechanismen des Wirtswechsels sowie zu den molekularen Gegebenheiten, die beim Menschen gegeben sein müssen, um eine Infektion durch Coronaviren zu ermöglichen.

### Essentielle Anwendungen der Arbeitsergebnisse

Der Verbund zur Ökologie und Pathogenese von SARS hat sich in den vergangenen fünf Jahren zu einem der weltweit sichtbarsten Forschungsverbände auf diesem Gebiet entwickelt. So war die Expertise des Verbundes gefragt, als zuletzt ein neues Coronavirus mit Ursprung in Saudi Arabien auftrat: MERS-COV. Aus dem Forschungsverbund ging der erste Test für das neue Virus hervor, der bis heute von der WHO empfohlen wird und zur Aufklärung aller bisherigen Erkrankungsfälle verwendet wurde.

Auch die übrigen Arbeitsfelder des SARS-Verbundes waren direkt auf das neue Virus anwendbar: Untersuchungen zur Rezeptorbenutzung und zur Immunabwehr wurden in den ersten Wochen nach Auftreten des Virus in Rekordgeschwindigkeit durchgeführt. Die Aufklärung von Virusquellen im Tierreich profitierte von der Untersuchung des Virusspektrums in Fledermäusen. Zusätzlich entdeckte der Verbund in einer großen Kooperationsstudie ein neues Wirkprinzip, das mit sehr großer Wahrscheinlichkeit therapeutisch gegen das neue Coronavirus einsetzbar ist.

»Der große Traum in diesem Sektor der Forschung ist eigentlich, eine Vorhersage zu treffen. Man kann es sich wie eine Wettervorhersage vorstellen: Die Meteorologen wissen ganz genau, worauf sie auf Satellitenbildern achten müssen. Wir als Infektionsbiologen sind vielleicht momentan so weit, dass wir unsere allerersten Satelliten hochgeschossen haben und plötzlich lernen, dass es in dieser wabernden Masse von Viren Unterschiede gibt.« Prof. Dr. Christian Drosten



Haben die neuartigen Coronaviren wie MERS-CoV den Sprung vom Tier auf den Menschen einmal geschafft, sind sie über die Atemwege von Mensch zu Mensch sehr leicht übertragbar. Quelle: Zunijeta/Shutterstock.com

## Ausgewählte Publikationen

Drosten C, Seilmaier M, Corman VM, Hartmann W, Scheible G, Sack S, Guggemos W, Kallies R, Muth D, Junglen S, Müller MA, Haas W, Guberina H, Röhnisch T, Schmid-Wendtner M, Aldabbagh S, Dittmer U, Gold H, Graf P, Bonin F, Rambaut A, Wendtner CM. Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Lancet Infect Dis*. 2013 Jun 14. doi: S1473-3099(13)70154-3.

Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R, Muth D, Demmers JA, Zaki A, Fouchier RA, Thiel V, Drosten C, Rottier PJ, Osterhaus AD, Bosch BJ, Haagmans BL. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013 Mar 14;495(7440):251-4.

Gierer S, Bertram S, Kaup F, Wrensch F, Heurich A, Krämer-Kühl A, Welsch K, Winkler M, Meyer B, Drosten C, Dittmer U, von Hahn T, Simmons G, Hofmann H, Pöhlmann S. The spike protein of the emerging betacoronavirus EMC uses a novel coronavirus receptor for entry, can be activated by TMPRSS2, and is targeted by neutralizing antibodies. *J Virol*. 2013 May;87(10):5502-11.

Zielecki F, Weber M, Eickmann M, Spiegelberg L, Zaki AM, Matrosovich M, Becker S, Weber F. Human cell tropism and innate immune system interactions of human respiratory coronavirus EMC compared to those of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. 2013 May;87(9):5300-4.

Züst R, Cervantes-Barragan L, Habjan M, Maier R, Neuman BW, Ziebuhr J, Szretter KJ, Baker SC, Barchet W, Diamond MS, Siddell SG, Ludewig B, Thiel V. Ribose 2'-O-methylation provides a molecular signature for the distinction of self and non-self mRNA dependent on the RNA sensor Mda5. *Nature Immunology*, 12,137-143 (2011).

Pfefferle S, Schöpf J, Kögl M, Friedel C, Müller MA, Carbajo-Lozoya J, Stellberger T, von Dall'Armi E, Herzog P, Kallies S, Niemeyer D, Ditt V, Kuri T, Züst R, Pumpor K, Hilgenfeld R, Schwarz F, Zimmer R, Steffen I, Weber F, Thiel V, Herrler G, Thiel H-J, Schwegmann-Weßels C, Pöhlmann S, Haas J, Drosten C, von Brunn A. The SARS-Coronavirus-host interactome: identification of cyclophilins as target for pan-Coronavirus inhibitors. *PLoS Pathog* 7(10): e1002331.

Tekes G, Spies D, Bank-Wolf B, Thiel V, Thiel HJ. A reverse genetics approach to study feline infectious peritonitis. *J Virol*. 2012 Jun;86(12):6994-8.

Glowacka I, Bertram S, Pöhlmann S. Cellular entry of the SARS-coronavirus: Implications for transmission, pathogenicity and antiviral strategies. 2010, *Molecular Biology*: 3-22.

Drexler JF, Gloza-Rausch F, Glende J, Corman VM, Muth D, Goettsche M, Seebens A, Niedrig M, Pfefferle S, Yordanov S, Zhelyazkov L, Hermanns U, Vallo P, Lukashev A, Müller MA, Deng H, Herrler G, Drosten C. Genomic characterization of SARS-related Coronavirus in European bats and development of a classification criterion for tentative Coronavirus species based on partial RNA-dependent RNA polymerase gene sequences. *J Virol* (2010), 84, 11336–11349.

## Zahlen und Fakten

- Gründungsjahr: 2010
- Förderer: BMBF
- Anzahl Teilprojekte: 8
- Anzahl Publikationen: > 80 (Stand Juni 2013)
- Öffentlichkeitsarbeit:
  - Die Arbeit des Verbundes wurde in mehreren hochwertigen Dokumentarfilmproduktionen im Auftrag der Fernsehsender arte, 3sat (Nano) und ARD (Die Unbesiegbaren – Rückkehr der Seuchen) thematisiert.
  - Der Koordinator Prof. Dr. Christian Drosten war als Studiogast bei verschiedenen Fernseh- und Rundfunkproduktionen vertreten.

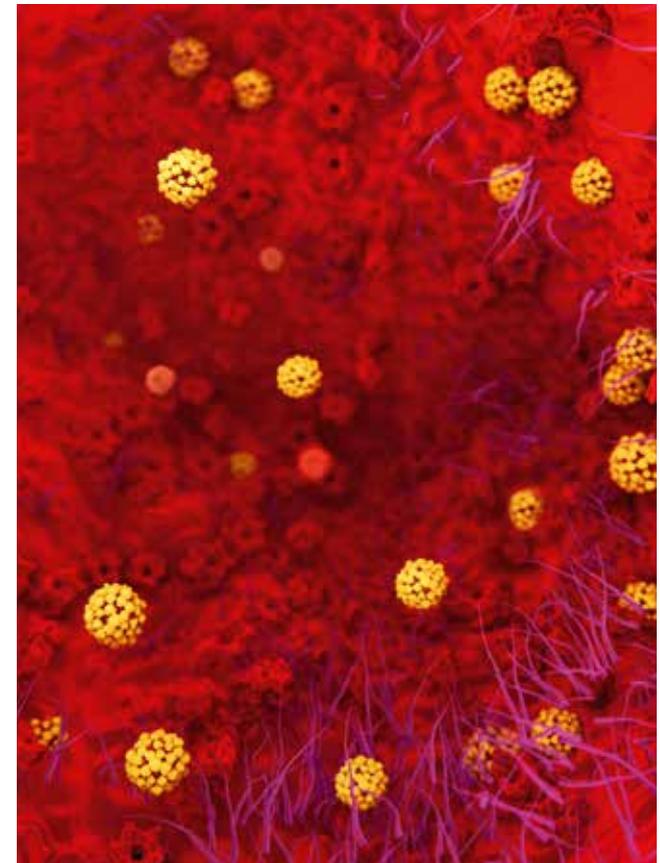
## Kontakt

c/o Institut für Virologie  
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn  
Sigmund-Freud-Straße 25  
53105 Bonn

Telefon: +49 (228) 2 87 – 1 10 55  
Fax: +49 (228) 2 87 – 1 44 33  
E-Mail: [drosten@virology-bonn.de](mailto:drosten@virology-bonn.de)

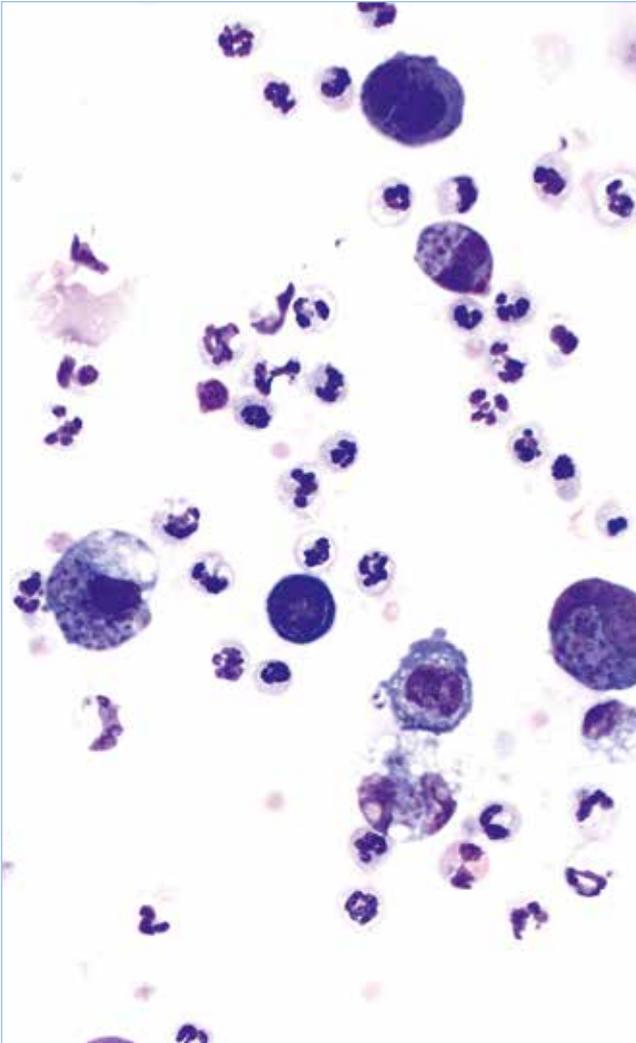
Website:  
[www.sarsconsortium.com](http://www.sarsconsortium.com)

**Sprecher:**  
**Prof. Dr. Christian Drosten**



Coronavirus in der Lunge. Der Forschungsverbund SARS hat in einer großen Kooperationsstudie ein neues Wirkprinzip entdeckt, das mit großer Wahrscheinlichkeit gegen das neue Coronavirus MERS-CoV einsetzbar ist. Quelle: Juan Gaertner/Shutterstock.com

# Ein Parasit übernimmt das Ruder – wenn die Forschung nicht gegensteuert



## **Toxonet - Netzwerk zur Toxoplasmose bei Mensch und Tier in Deutschland: Pathogenese, Risikofaktoren und Kontrolle**

Zumeist ist sie klinisch unauffällig. Doch Toxoplasmose ist eine Krankheit, die vor allem für immungeschwächte Personen sowie schwangere Frauen und ihre ungeborenen Kinder schwerwiegende gesundheitliche Folgen haben kann. Der Forschungsverbund Toxonet erforscht den Parasiten, der Toxoplasmose auslöst und von dem etwa ein Drittel der Weltbevölkerung befallen ist. Die Übertragung erfolgt vom Tier auf den Menschen und macht damit die interdisziplinäre Erforschung dieses Phänomens dringend notwendig.

Die Infektion mit Toxoplasmose ist eine Erkrankung, die in der Regel ohne schwere Symptome in Erscheinung tritt. Nach der Erstinfektion ist außerdem von einer Immunisierung des Patienten auszugehen. Während gegen das akute Infektionsstadium medikamentöse Behandlungsmethoden angewendet werden können, verbleibt die dauerhafte, chronische Form des Erregers hingegen lebenslang im Körper des Wirtes und kann bei stark geschwächtem Immunsystem immer wieder zu Infektionen führen, die dann einen schweren Verlauf nehmen können.

### **Gefährdung für immungeschwächte Menschen**

Bei Personen mit geschwächtem Immunsystem, beispielsweise bei Transplantationspatienten oder HIV-Infizierten, kann sich die Infektion mit dem Parasiten *Toxoplasma gondii* vor allem neurologisch auswirken. Wesensveränderungen, Lähmungserscheinungen oder Krampfanfälle können auftreten, zusätzlich kann es bei diesen Patienten zu Lungen- oder Hirnhautentzündungen kommen. Außerdem wird inzwischen der Zusammenhang zwischen Persönlichkeitsveränderungen bis hin zu suizidalem Verhalten infolge Toxoplasma-Infektionen des zentralen Nervensystems diskutiert.

### **Toxoplasmose als Bedrohung für Mutter und Kind**

Auch während der Schwangerschaft ist ein Erstbefall des Parasiten *Toxoplasma gondii* eine ernstzunehmende Gefahr für die Gesundheit der Mutter und des Kindes. Im ersten Drittel der Schwangerschaft kann eine Infektion zur Fehlgeburt führen, zu einem späteren Zeitpunkt sind erhebliche Schäden des ungeborenen Kindes, zum Beispiel Epilepsie oder Schäden der inneren Organe, möglich. Die Daten des Toxonet zeigen, dass die in der Schwangerschaft erworbene Toxoplasmose nach wie vor ca. 1.000 mal pro Jahr in Deutschland auftritt.

Das Toxonet stellte im Laufe seiner Forschung fest, dass Infektionen des Auges mit dem Parasiten *Toxoplasma gondii* überraschend häufig vorkommen und zu schweren Sehbehinderungen führen. Außerdem konnte der Verbund zeigen, dass viele Tiere und deren Fleischprodukte nach wie vor Toxoplasma-infiziert sind und dass beispielsweise auch Geflügel oder Wurstprodukte als Infektionsquelle des Menschen in Frage kommen.

## Die Notwendigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit

Katzenkot und Fleischprodukte gelten als Übertragungsquellen für den Parasiten. Da die Infektion des Menschen durch infizierte Tiere erfolgt, ist eine Kooperation von Human- und Veterinärmedizinern außerordentlich wichtig. Das Toxonet versammelt Mediziner beider Disziplinen von Forschungsstandorten in ganz Deutschland, die ihre Ressourcen und Expertise verknüpfen, um bestmögliche Fortschritte zu erzielen. Dadurch konnten wesentliche neue Erkenntnisse zur Augentoxoplasmose und konnatalen Toxoplasmose des Menschen erarbeitet werden. Ebenso wurden bisher humanmedizinisch relevante Erkenntnisse zu Infektionswegen – insbesondere dem Risiko durch Geflügelfleisch –, zur Diagnostik und zur Erregerpersistenz im Gehirn gewonnen.

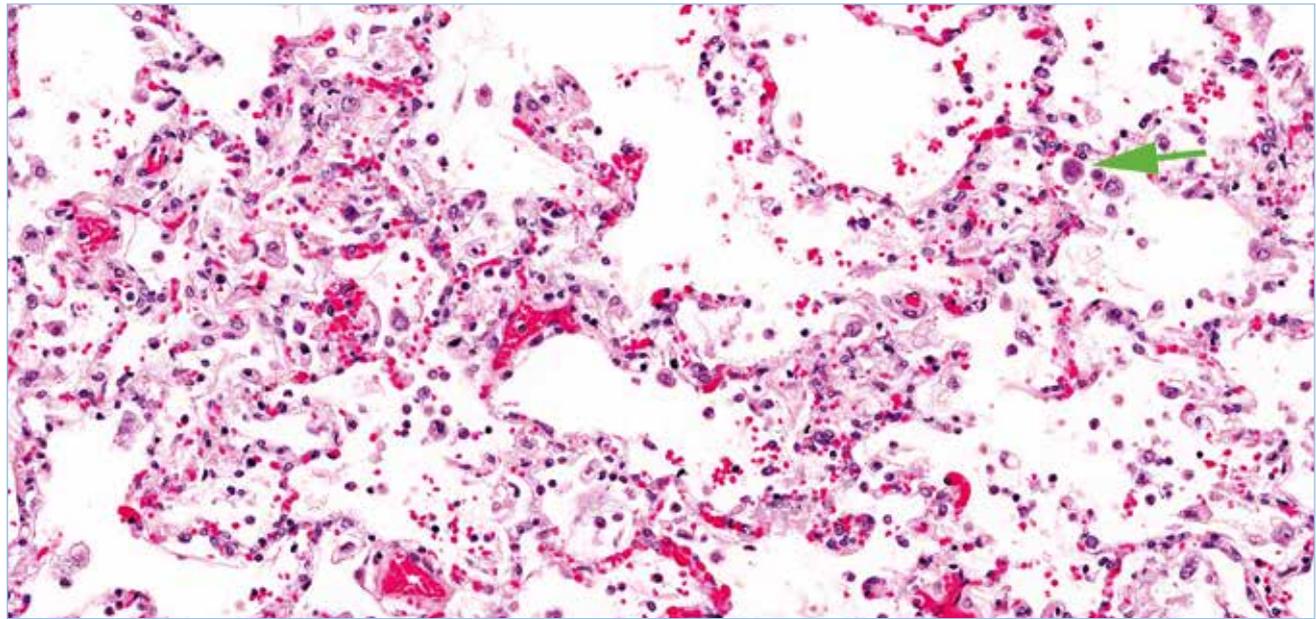


Bild oben: Der Parasit kann unter anderem Pneumonien auslösen.

Quelle: vetpathologist/Shutterstock.com



Bild unten: Ein Erstbefall des Parasiten *Toxoplasma gondii* in der Schwangerschaft bedeutet eine große Gefahr für Mutter und Kind. Da insbesondere auch Hauskatzen Überträger sind, sollte hier besondere Vorsicht gelten. Quelle: boumen & japet/Shutterstock.com

»Forschung über parasitäre Erkrankungen ist in Deutschland unterrepräsentiert. Das Toxonet ist der einzige Verbund zu heimischen Parasitosen und betreibt die vernetzte Forschung zwischen Human- und Veterinärmedizinern über dieses Thema, um die Toxoplasmose in den Fokus der zoonotischen Forschung und des allgemeinen Interesses zu rücken.« Prof. Dr. Dirk Schlüter

## Ausgewählte Publikationen

Takacs AC, Swierzy J, Lüder CGK (2012). Interferon-g restricts *Toxoplasma gondii* development in urine skeletal muscle cells via nitric oxide production and immunity-related GTPases. *PLoS One* 7(9), e45440. doi:10.1371/journal.pone.0045440.

Herrmann DC, Pantchev N, Globokar Vrhovec M, Barutzki D, Wilking H, Fröhlich A, Lüder CGK, Conraths, F.J. & Schares, G. (2010). Atypical *Toxoplasma gondii* genotypes identified in oocysts shed by cats in Germany. *Int. J. Parasitol.* 40, 285-292.

Ferreira da Silva M da F, Takács AC, Barbosa HS, Groß U & Lüder CGK (2009). Primary skeletal muscle cells trigger spontaneous *Toxoplasma gondii* tachyzoite-to-bradyzoite conversion at higher rates than fibroblasts. *Int. J. Med. Microbiol.* 299, 381-388.

Haroon F, Händel U, Angenstein F, Goldschmidt J, Kreuzmann P, Lison H, Fischer KD, Scheich H, Wetzel W, Schlüter D, Budinger E. *Toxoplasma gondii* Actively Inhibits Neuronal Function in Chronically Infected Mice. *PLoS One.* 2012;7(4):e35516. Epub 2012 Apr 18.

Händel U, Brunn A, Drögemüller K, Müller W, Deckert M, Schlüter D. Neuronal gp130 expression is crucial to prevent neuronal loss, hyperinflammation, and lethal course of murine *Toxoplasma* encephalitis. *Am J Pathol.* 2012 Jul;181(1):163-73. Epub 2012 May 26.

Drögemüller K, Helmuth U, Brunn A, Sakowicz-Burkiewicz M, Gutmann DH, Mueller W, Deckert M, Schlüter D. Astrocyte gp130 expression is critical for the control of *Toxoplasma* encephalitis. *J Immunol.* 2008 Aug 15;181(4):2683-93.

Koethe M, Pott S, Ludewig M, Bangoura B, Zöller B, Dauschies A, Tenter A M, Spekker K, Bittame A, Mercier C, Fehlhaber K, Straubinger RK (2011): Prevalence of specific IgG-antibodies against *Toxoplasma gondii* in domestic turkeys determined by kinetic ELISA based on recombinant GRA7 and GRA8. *Vet. Parasitol.* 180: 179-190.

Maksimov P, Buschtöns S, Herrmann D C, Conraths F J, Görlich K, Tenter A M, Nagel-Kohl U, Thoms B, Bötcher L, Kühne M und Schares G (2011): Serological survey and risk factors for *Toxoplasma gondii* in domestic ducks and geese in Lower Saxony, Germany. *Veterinary Parasitology* 182: 140-149. doi:10.1016/j.vetpar.2011.05.049.

Maksimov P, Zerweck J, Maksimov A, Hotop A, Gross U, Pleyer U, Spekker K, Däubener W, Werdermann S, Niederstrasser O, Petri E, Mertens M, Ulrich RG, Conraths FJ, Schares G. Peptide microarray analysis of in silico-predicted epitopes for serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in humans. *Clin Vaccine Immunol.* 2012 Jun;19(6):865-74. Epub 2012 Apr 11.

Maksimov P, Zerweck J, Maksimov A, Hotop A, Gross U, Spekker K, Däubener W, Werdermann S, Niederstrasser O, Petri E, Mertens M, Ulrich RG, Conraths FJ, Schares G. Analysis of clonal type-specific antibody reactions in *Toxoplasma gondii* seropositive humans from Germany by peptide-microarray. *PLoS One.* 2012;7(3):e34212. Epub 2012 Mar 28.

Hruzik A, Asif AR, and Groß U. 2011. Identification of *Toxoplasma gondii* SUB1 Antigen as a Marker for Acute Infection by Use of an Innovative Evaluation Method. *J. Clin. Microbiol.* 49:2419-2425.

Hotop A, Hlobil H, and Groß U. 2012. Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin. Infect. Dis.* 54: 1545-52

## Zahlen und Fakten

- Gründungsjahr: 2007
- Förderer: BMBF
- Anzahl Teilprojekte: 7
- Anzahl Projektpartner: 9
- Anzahl Publikationen: 51 (Stand November 2012)
- Veranstaltungen: halbjährlich stattfindende Toxonet-Treffen
- Öffentlichkeitsarbeit:
  - »IGeL-Monitor und Toxoplasrose-Test in der Schwangerschaft« (Uwe Groß in »Medizin und Gesundheit, Fachmediziner und Wellness«, 13.04.2012)
  - »Studie des Nationalen Konsiliarlabors Toxoplasma bestätigt Sinnhaftigkeit eines Toxoplasrose-Screenings in der Schwangerschaft« (Uwe Groß im Deutschen Ärzteblatt 2011 108(49): A-2630 / B-2198 / C-2170: »Schwangerschaftsvorsorge: Immunitätsdiagnostik lückenhaft«)

# Toxonet02

eine Initiative von Human- und Veterinärmedizinern  
zur Erforschung der Toxoplasrose

## Kontakt

c/o Institut für Medizinische Mikrobiologie  
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg  
Leipziger Str. 44  
39120 Magdeburg

Telefon: +49 (391) 67 – 1 33 93

Fax: +49 (391) 67 – 1 33 84

E-Mail: [dirk.schlueter@med.ovgu.de](mailto:dirk.schlueter@med.ovgu.de)

Website:

[www.med.uni-magdeburg.de/toxonet](http://www.med.uni-magdeburg.de/toxonet)

**Sprecher:**

**Prof. Dr. Dirk Schlüter**

# Vibrio-Infektionen durch Lebensmittel und Meerwasser in Zeiten des Klimawandels



Bild oben: Auf dem Forschungsschiff MS Heincke des Alfred-Wegener-Instituts haben Forscher des VibrioNet den Zustand der deutschen Küstengewässer analysiert: Vibriolen kommen in Nord- und Ostsee vor. Foto: Y. Nowak, Quelle: Alfred-Wegener-Institut  
Bild unten: Der Fokus des VibrioNet liegt auf Nicht-Cholera-Vibriolen.  
Quelle: Creations/Shutterstock.com



## Forschungsverbund VibrioNet

Austern, Riesengarnelen oder Shrimps – nicht ausreichend durchgegart können sie zu Lebensmittelinfektionen führen. Auslöser sind Vibriolen, die weltweit in Gewässern sowie in Fischen und Meeresfrüchten vorkommen. Im Zusammenhang mit der Klimaerwärmung, globalem Handel und steigendem Konsum von Seafood sind die Erkrankungen auch in Deutschland zunehmend von Bedeutung. Wissenschaftler des VibrioNet warnen davor, Vibriolen zu verharmlosen.

Immer häufiger wurden in den vergangenen Jahren Vibrio-Infektionen in Deutschland festgestellt, wenn auch die Anzahl der durch sie ausgelösten Durchfallerkrankungen oder Wundinfektionen noch gering ist. Allerdings besteht bisher keine Meldepflicht, so dass genaue Zahlen derzeit nicht vorliegen. Der Forschungsverbund VibrioNet ist angetreten, hier Licht ins Dunkel zu bringen und geeignete Strategien zur Bekämpfung von Vibriosen zu entwickeln, die weltweit als »emerging disease« gelten.

### Ein Netzwerk für eine sichere Zukunft

Im Forschungsverbund VibrioNet haben sich Meeresökologen, Veterinär- und Humanmediziner, Epidemiologen, Molekularbiologen und Lebensmittelhygieniker bundesweit zusammengeschlossen. Gemeinsam arbeiten die Wissenschaftler daran, die Erreger zu charakterisieren und ihre krank machenden Mechanismen zu erforschen.

Sie haben außerdem auch ein internationales Netzwerk mit Partnerinstitutionen in Bangladesch, Chile, Indien, Thailand und Vietnam aufgebaut – Länder, in denen Vibrio-Infektionen

häufig auftreten und die Fisch und Meeresfrüchte, insbesondere zum rohen Verzehr, auch nach Deutschland exportieren. Da Deutschland Seafood aus vielen weiteren Ländern der Welt importiert, soll dieses Netzwerk in Zukunft ausgeweitet werden.

### Fokus auf Nicht-Cholera-Vibriolen

Der Fokus des VibrioNet liegt auf den Nicht-Cholera-Vibriolen – der Cholera-Erreger *Vibrio cholerae* tritt in Nordeuropa nur als Reiseerkrankung auf und spielt deshalb in Deutschland eine untergeordnete Rolle. Aufgrund steigender Wassertemperaturen kommen verschiedene andere Vibrio-Arten allerdings heute zunehmend in den gemäßigten Klimazonen vor. Es ist zu erwarten, dass sie sich auch in Nord- und Ostsee weiter ausbreiten werden. Deshalb wurde ein nationales Netzwerk mit den Landesuntersuchungsbehörden der Bundesländer Niedersachsen, Schleswig-Holstein und Mecklenburg-Vorpommern aufgebaut, um die deutschen Küstengewässer zu beobachten.

### Neu: ein Test zur schnelleren Identifizierung der Erreger

Gemeinsam untersuchen die Forscher im VibrioNet die Pathogenitätsmechanismen der Erreger und führen Studien zur

Wirts-Pathogen-Interaktion sowie zur Übertragung pathogener Vibrionen durch. Darüber hinaus haben sie schnelle und robuste Nachweisverfahren für Vibrionen entwickelt.

Speziell für die Erreger *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus* und *Vibrio cholerae* konnte eine genetisch referenzierte MALDI-TOF-Datenbank aufgebaut werden, die eine schnelle Identifizierung der Erreger unterstützt. MALDI-TOF ist ein massenspektrometrisches Verfahren, das gegenüber den klassischen Differenzierungsverfahren zahlreiche Vorteile bietet, beispielsweise sehr kurze Analysezeiten, einfache Bedienung und hohe Präzision.

### **Vibrionen kommen in Nord- und Ostseewasser häufig vor**

Vibrionen sind in der marinen Umwelt weltweit verbreitet; viele von ihnen sind jedoch einfache Umweltstämme ohne Pathogenitätspotential, die nicht zu Erkrankungen führen. Deshalb ist es wichtig, Methoden zur spezifischen Detektion von pathogenen Stämmen zu erarbeiten.

Das VibrioNet hat in den vergangenen Jahren den Ist-Zustand in den deutschen Küstengewässern analysiert. Das Ergebnis lässt aufhorchen: Vibrionen – auch pathogene Stämme – sind im Nord- und Ostseewasser bereits vorhanden. Ein niedriger Salzgehalt und hohe Wassertemperaturen sind neben dem Nährstoffgehalt im Wasser begünstigende Faktoren für ihr Vorkommen. Häufig sind die Parameter nur in den Sommermonaten wirklich günstig für pathogene Vibrionen.

Vibrionen kommen aber auch in hohem Maße in Sedimenten der Gewässer vor, wo sie auch die Winter überdauern können. Vor allem das Vorkommen des pathogenen *Vibrio vulnificus* in Ostseewasser an deutschen Küsten sollte, laut Aussage der Forscher, genau beobachtet werden.

Um für die Zukunft gewappnet zu sein, müssen nun prädiktive Modelle entwickelt werden, die dem prognostizierten Klimawandel Rechnung tragen. Die Parameter, die das Wachstum von Vibrionen im Küstenwasser begünstigen, können für Modelle verwendet werden.



Bild oben: Fisch und Meeresfrüchte können mit Vibrionen belastet sein. Gut durchgegart verzehrt, besteht keine Gefahr. Quelle: Franck Boston/Shutterstock.com

**»Im Hinblick auf eine zunehmend vernetzte Welt und durch Klimawandel-Effekte muss ein »Umwelt-Monitoring« durchgeführt und an neue Herausforderungen – wie beispielsweise die Zunahme pathogener Vibrionen in Küstengewässern – angepasst werden. Ohne das Netzwerk VibrioNet würde diese Problematik in Deutschland nicht in dem multidisziplinären Ansatz bearbeitet, der hierfür dringend notwendig ist.« Dr. Eckhard Strauch**

## Ausgewählte Publikationen

Böer SI, Heinemeyer EA, Luden K, Erler R, Gerdt G, Janssen F, Brennholt N. Temporal and Spatial Distribution Patterns of Potentially Pathogenic *Vibrio spp.* at Recreational Beaches of the German North Sea. *Microb Ecol.* 2013, 65:1052-67. Epub 2013 Apr 7

Bier N, Bechlars S, Diescher S, Klein F, Hauk G, Duty O, Strauch E, Dieckmann R. Genotypic Diversity and Virulence Characteristics of Clinical and Environmental *Vibrio vulnificus* Isolates from the Baltic Sea Region. *Appl Environ Microbiol.* 2013 79:3570-81. Epub 2013 Mar 29

Oberbeckmann S, Fuchs BM, Meiners M, Wichels A, Karen H, Gerdt W, Gerdt G; Seasonal Dynamics and Modeling of a *Vibrio* Community in Coastal Waters of the North Sea. *Microbial Ecology* 2012, 63:543-51. Epub 2011 Dec 28

Broschüre zur Küstenforschung am Alfred Wegener Institut. Vibriolen mögen's warm. Alfred Wegener Institut, August 2012

Breidenbach J, Frank C. Informationsbroschüre zu Nicht-Cholera-Vibriolen in Deutschland; Robert Koch-Institut (RKI), Mai 2012

Alter T, Dieckmann R, Hühn S, Strauch E; *Vibrio*-Grundlagen, Nachweis, Relevanz und Präventionsmaßnahmen Behr's Verlag, Hamburg ISBN: 978-3-89947-893-8.

Koralage MS, Alter T, Pichpol D, Strauch E, Zessin KH, Huehn S. Prevalence and Molecular Characteristics of *Vibrio spp.* Isolated from Preharvest Shrimp of the North Western Province of Sri Lanka. *J Food Prot.* 2012 75:1846-50

Oberbeckmann S, Wichels A, Maier T, Kostrzewa M, Raffelberg S, Gerdt G.; A polyphasic approach for the differentiation of environmental *Vibrio* isolates from temperate waters. *FEMS Microbiol Ecol.* 2011 Jan;75(1): 145-62

Randt S, Hühn S, Gözl G, Herrfurth D, Pund R, Strauch E, Alter T.; Die lebensmittelhygienische Bedeutung des Vorkommens von Vibriolen in Muscheln. RFL 2011; 63(3):93-96

Oberbeckmann S, Wichels A, Wiltshire KH, Gerdt G. (2011); Occurrence of *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio alginolyticus* in the German Bight over a seasonal cycle. *Antonie Van Leeuwenhoek.* Volume 100, Number 2, 291-307

Alter T, Appel B, Bartelt E, Dieckmann R, Eichhorn C, Erler R, Frank C, Gerdt G, Gunzer F, Hühn S, Neifer J, Oberheitmann B, Strauch E. *Vibrio*-Infektionen durch Lebensmittel und Meerwasser. Das Netzwerk »VibrioNet« stellt sich vor. *Bundesgesundheitsbl* 2011. 54:1235–1240.

Dieckmann R, Strauch E, Alter T. Rapid identification and characterization of *Vibrio* species using whole-cell MALDI-TOF mass spectrometry. *J Appl Microbiol.* 2010 Jul;109(1):199-211

## Zahlen und Fakten

- Gründungsjahr: 2010
- Förderer: BMBF
- Anzahl Teilprojekte: 8
- Anzahl Verbundpartner: 7 Institute in Deutschland, 5 assoziierte internationale Partner (Indien, Vietnam, Thailand, Chile, Bangladesch)
- Anzahl Publikationen: 11
- Veranstaltungen: u. a. internationale Verbundtreffen, Trainingskurse in Partnerländern, Short Term Missions von ausländischen Gastwissenschaftlern in Deutschland
- VibrioNet in den Medien:
  - Ausbreitung von Krankheitskeimen in deutschen Küstengebieten. Internationales Forschungsprojekt entwickelt Systeme für den sicheren und schnellen Nachweis von Vibrio-Erregern, [www.analytica-world.com](http://www.analytica-world.com), 29.06.2011
  - Vibriolen: Real-Time-PCR-Systeme für den schnellen und sicheren Nachweis von Vibrionen, LaborPraxis, 12.09.2011
  - Bakterien erobern wärmer werdende Ostsee, Beitrag im Bayerischen Rundfunk, 23.07.2012
- Produkte des Verbundes:
  - Risikobewertung: Gewinnung solider Daten für Risikobewertung
  - Risikokommunikation: Informationen für Verbraucher und das öffentliche Gesundheitswesen
  - Risikomanagement: Empfehlungen für risikobasierte Untersuchungen in der Lebensmittelkette Empfehlungen für die Überwachung von Badegewässern



## Kontakt

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)  
Diedersdorfer Weg 1  
12277 Berlin

Telefon: +49 (30) 84 12 – 20 16  
Fax: +49 (30) 84 12 – 20 00  
E-Mail: [eckhard.strauch@bfr.bund.de](mailto:eckhard.strauch@bfr.bund.de)

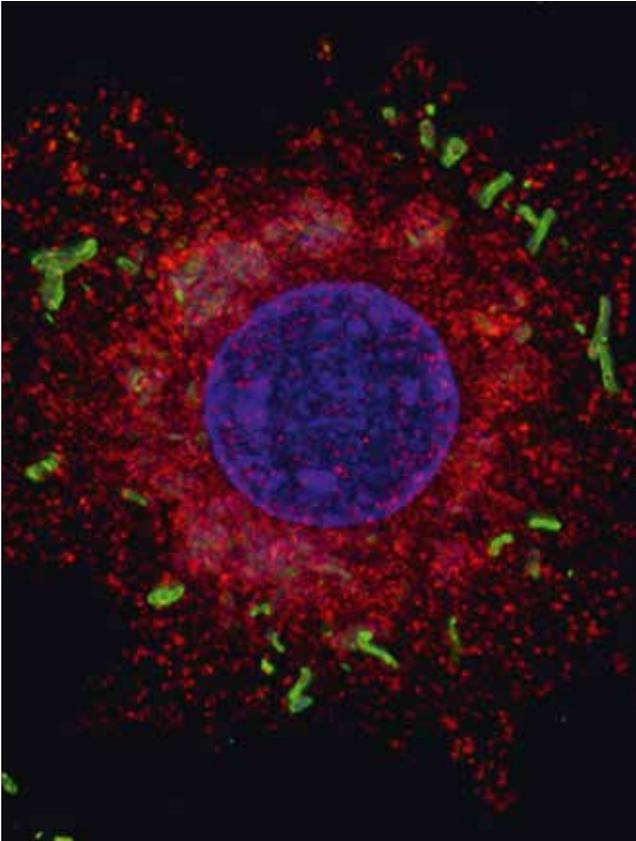
Website:  
<http://www.vibronet.de/>

**Sprecher:**  
**Dr. Eckhard Strauch**



2011 veranstaltete das VibrioNet sein Eröffnungstreffen mit Forschern aus dem In- und Ausland. Gemeinsam arbeiten sie daran, der Ausbreitung von Vibrionen durch Lebensmittel und in Gewässern auf die Spur zu kommen. Quelle: Bundesinstitut für Risikobewertung

# Dem Morbus Crohn auf der Spur



Nachweis von MAP (grün) in Makrophagen mit einem Antikörper, der im Rahmen der Verbundarbeiten hergestellt werden konnte.

Quelle: Mikrobiologie, TiHo Hannover

## Forschungsverbund ZooMAP: *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* - von der Johne'schen Krankheit zum Morbus Crohn

Morbus Crohn ist eine Diagnose, die Betroffene ihr ganzes Leben lang begleitet. Medikamentöse Behandlungen versprechen zwar Linderung und eine verbesserte Lebensqualität, jedoch keine Heilung. Seit nunmehr 100 Jahren wird ein Zusammenhang zwischen Morbus Crohn und der Paratuberkulose des Rindes kontrovers diskutiert. Der Forschungsverbund ZooMAP versucht mit innovativen Forschungsmethoden, diesen Verdacht zu überprüfen und neue Erkenntnisse zur Paratuberkulose des Rindes und zu ihrem mutmaßlichen Zusammenhang mit Morbus Crohn zu sammeln.

Meist wird die Diagnose der chronisch entzündlichen Darmerkrankung Morbus Crohn in der Jugend oder im jungen Erwachsenenalter gestellt. Die Erkrankung äußert sich durch Bauchschmerzen und Durchfall. Der Krankheitsverlauf und die Schwere der Infektion können dabei genauso variieren wie das schubweise Auftreten der Beschwerden: Während manche Patienten Phasen mit hoher Belastung und anschließend lang anhaltender relativer Gesundheit durchleben, tritt Morbus Crohn bei anderen unter ständiger Aktivität auf. Eine Heilung der Darmentzündung kann die Medizin noch nicht versprechen. Die medikamentöse Behandlung zielt letztlich darauf ab, die Aktivität der Entzündung einzudämmen, Rückfälle zu vermeiden und damit die Lebensqualität der Betroffenen zu steigern.

### Ein tierpathogener Erreger, der auch Menschen krank macht?

Seit langem stellen sich Forscher die Frage, ob der Erreger *Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis* – kurz: MAP – den Ursprung von Morbus Crohn bildet und ob die Übertragung vom

Tier oder Lebensmittel (z. B. Milch) auf den Menschen möglich ist. Bis heute konnte die Frage nicht hinreichend beantwortet werden.

Der Verbund ZooMAP hat die obige Frage aufgenommen und beschäftigt sich mit MAP, der bei Wiederkäuern die Krankheit Paratuberkulose hervorruft, die dem Morbus Crohn sehr ähnelt. Die Paratuberkulose äußert sich als unheilbare, chronische Durchfallerkrankung, bei der der Erreger massiv in die Umwelt freigesetzt wird. Der Nachweis des Erregers in tierischen Lebensmitteln wie im Gewebe von an Morbus Crohn erkrankten Menschen legt eine Beziehung zwischen beiden Erkrankungen nahe. Die Klärung dieser Fragen wird allerdings durch die außergewöhnliche Beschaffenheit des MAP-Erregers erschwert: Die Kulturdauer beträgt acht Wochen bis zwölf Monate, wobei die Kulturbedingungen für den Erreger anspruchsvoll sind und die genetische Manipulation zu Forschungszwecken nur schlecht gelingt. Darüber hinaus ist der Erreger schwierig in Mensch und Tier und in Lebensmitteln nachweisbar.

## Eine interdisziplinäre Sicht auf MAP

Der vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderte ZooMAP-Verbund besteht aus acht Teilprojekten von Arbeitsgruppen unterschiedlicher Ausrichtungen der Immunologie, Veterinär- und Humanmedizin. Die Teilprojekte betrachten die krankheitserregenden Eigenschaften von MAP und suchen nach Optimierungen beim Nachweis von MAP in Milch und Geweben. Außerdem wird mit Blick auf die klinische Relevanz die Beteiligung von MAP an Darmveränderungen des Menschen untersucht und an einer Verbesserung der molekularen Typisierung von MAP gearbeitet. Der Verbund hat sich zum Ziel gesetzt, ein besseres Verständnis der Erregerepidemiologie zu entwickeln und eine Einschätzung zum Ansteckungsrisiko zu geben. Die zahlreichen Teilergebnisse bilden ein Mosaik, das in seiner Gesamtheit zur besseren Risikoabschätzung der Bedeutung des Erregers beim Morbus Crohn des Menschen beitragen wird.

## Erkenntnisgewinn mithilfe neuartiger Methoden und Modelle

Der Verbund ZooMAP konnte wichtige Ziele bei der Etablierung innovativer Methoden und infektionsbiologisch relevanter Modelle erreichen und ausbaufähige Ergebnisse zu den Erregereigenschaften von MAP erzielen. Erstmalig ist es gelungen, grundlegende Informationen zur Anpassung des Stoffwechsels von MAP im Wirtsgewebe zu sammeln. Hierdurch konnten neue Oberflächenantigene des Erregers identifiziert werden, deren Nutzung nun einen besseren Nachweis von MAP im Gewebe infizierter Wirte ermöglicht und neue diagnostische Möglichkeiten eröffnet. In der Zellkultur und durch Mausinfektionen konnten neue Erkenntnisse zu den Wechselwirkungen von MAP mit Wirtszellen gewonnen werden. Es wurden zwei Mausmodelle zur Untersuchung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen durch bzw. unter Beteiligung des Erregers etabliert. Mit einem der Modelle konnte als grundlegende Erkenntnis gezeigt werden, dass MAP tatsächlich in der Lage ist, ein Entzündungsgeschehen im Darm zu verstärken. Beide Modelle sind zur Untersuchung der außergewöhnlichen Affinität von MAP für den Darmtrakt nutzbar.

Durch eine Verbesserung und neuartige Verknüpfung von Methoden zur Erregertypisierung ist jetzt eine epidemiologische Rückverfolgung von Infektketten möglich. Zu wissen, wo die Infektionsquelle ist und auf welchem Weg sich ein Erreger verbreitet, ist eine wesentliche Grundlage zum Verständnis des Infektionsgeschehens. Das gilt besonders im Hinblick auf eine mögliche Übertragung durch Lebensmittel oder Tiere.

Zudem wurde durch die Arbeit des Verbundes ZooMAP der Nachweis lebender MAP-Zellen in Rohmilch verbessert. Dies ermöglicht nun die Identifizierung lebensfähiger Erreger in der Nahrungskette. Damit ist ein erster Grundstein für darauf aufbauende Präventionsmaßnahmen gelegt.

## MAP-Erreger sind auch bei Gesunden nachweisbar

Neben diesen Meilensteinen für die Charakterisierung des Erregers und der Erregereigenschaften im Verlauf einer Infektion wurden vom ZooMAP-Verbund auch wichtige Fakten zu Vorkommen und Bedeutung von MAP für den Menschen gesammelt. MAP-DNA war bei Patienten der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa sowie auch bei gesunden Kontrollpatienten nachweisbar. Dabei könnte der Nachweis von MAP bei Gesunden auf eine hohe Exposition in der menschlichen Umgebung und das Auftreten des Erregers in der Nahrungskette zurückzuführen sein. Es zeigte sich, dass Kortikosteroide in der Medikation der Patienten mit einer erhöhten MAP-Rate im Kolon assoziiert waren. In Säuglingsnahrung aus dem deutschen Handel konnten kulturell und molekularbiologisch keine MAP-Zellen bzw. MAP-DNA nachgewiesen werden.

## Zeit für systematische Forschung

Dem ZooMAP-Verbund ist es gelungen, eine solide Basis für eine zukünftige Forschung sowohl zur Pathobiologie von MAP als auch zur zoonotischen Relevanz von MAP zu schaffen und Modelle zu entwerfen, die der Forschung in Zukunft von Nutzen sein können. Hierdurch sind nun weitere systematische Untersuchungen von MAP mit den etablierten Tiermodellen

durchführbar, um die besondere Empfindlichkeit von Morbus Crohn-Patienten für eine Besiedlung mit MAP bzw. das proinflammatorische Potential dieses Erregers auf molekularer Grundlage besser zu verstehen. Außerdem sollte die Möglichkeit genutzt werden, die neu entwickelten epidemiologischen Marker in breit angelegten Untersuchungen bei Tier und Mensch zu nutzen, um den Eintrag von MAP in die Umgebung und Nahrungskette zu minimieren und ein besseres Verständnis für die Besiedlung von MAP im Darm gesunder und an Morbus Crohn erkrankter Personen zu erreichen.

»ZooMAP erforscht die Rolle von MAP bei Morbus Crohn des Menschen in einem translationalen Ansatz von der Grundlagenforschung über die angewandte Diagnostik bis hin zur Lebensmittelsicherheit. Dies ist bedeutsam, da die Zahl der Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zunimmt und auch in den letzten Jahren immer wieder in der breiten Öffentlichkeit viel über MAP und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) beim Menschen spekuliert wurde. Daher ist eine Klärung der Zusammenhänge zwischen MAP und Darmerkrankungen dringend erforderlich.«

Prof. Dr. Ralph Goethe

## Ausgewählte Publikationen

Weigoldt M, Meens J, Bange F-C, Pich A, Gerlach G-F, Goethe R. (2012) Metabolic adaptation of *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* to the gut environment. *Microbiology*. doi: 10.1099/mic.0.062737-0. Epub 2012 Dec 6.

Basler T, Brumshagen C, Beineke A, Goethe R, Bäumer W. *Mycobacterium avium subspecies* impair dendritic cell maturation. *Innate Immunity*. 2012 [Epub ahead of print]

Borrmann E, Möbius P, Diller R, Köhler H. Divergent cytokine responses of macrophages to *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* strains of Types II and III in a standardized in vitro model. *VetMicrobiol*. 2011 Aug 26;152(1-2):101-11. Epub 2011 Apr 12.

Roderfeld M, Koc A, Rath T, Blöcher S, Tschuschner A, Akineden Ö, Fischer M, von Gerlach S, Goethe R, Eckelt E, Meens J, Bülte M, Basler T, Roeb E. Induction of matrix metalloproteinases and TLR2 and 6 in murine colon after oral exposure to *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis*. *Microbes Infect*. 2012 Jun;14(6):545-53.

Fritsch I, Luyven G, Köhler H, Lutz W, Möbius P. (2012) Suspicion of *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* transmission between cattle and wild-living red deer (*Cervus elaphus*) by multi target genotyping. *Appl. Environ. Microbiol*. 78: 1132-1139.

Weigoldt M, Meens J, Doll K, Fritsch I, Möbius P, Goethe R, Gerlach G-F. Differential proteome analysis of *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* grown in vitro and isolated from cases of clinical Johnes's disease. *Microbiology* 2011 Feb;157(Pt 2):557-65. Epub 2010 Nov 4.

Rath T, Roderfeld M, Blöcher S, Rhode A, Basler T, Akineden Ö, Abdulmawjood A, Halwe JM, Goethe R, Bülte M, Roeb E. Presence of intestinal *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis* (MAP) DNA is not associated with altered MMP expression in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol*. 2011 Apr 8;11:34.

Basler T, Holtmann H, Abel J, Eckstein T, Bäumer W, Valentin-Weigand P, Goethe R. Reduced transcript stabilization restricts TNF- $\alpha$  expression in RAW264.7 macrophages infected with pathogenic mycobacteria: evidence for an involvement of lipomannan. *Journal of Leukocyte Biology* 2010;87:173-183.

Pott J, Basler T, Duerr CU, Rohde M, Goethe R, Hornef MW. Internalization-dependent recognition of *Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis* by intestinal epithelial cells. *Cell Microbiol*. 2009;11.

Möbius P, Fritsch I, Luyven G, Hotzel H, Köhler H. Unique genotypes of *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* strains of Type III. *Vet Microbiol* 2009.



*Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis* – kurz MAP – ruft bei Rindern die Krankheit Paratuberkulose hervor, die dem Morbus Crohn sehr ähnelt, einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, die meist in der Jugend oder im jungen Erwachsenenalter diagnostiziert wird. Quelle: Michael Taylor3d/Shutterstock.com

Rinder können MAP in sich tragen. Der Verbund ZooMAP untersucht, ob Menschen sich über Kuhmilch infizieren können und ob ein Zusammenhang zu Morbus Crohn besteht. Quelle: TFoxFoto/Shutterstock.com



## Zahlen und Fakten

- Gründungsjahr: 2007
- Förderer: BMBF
- Anzahl Teilprojekte: 8
- Anzahl Projektpartner: 7
- Anzahl Publikationen: 29 in peer reviewed Zeitschriften (Stand Juni 2013); 63 Tagungsbeiträge (Stand Juni 2013)
- Öffentlichkeitsarbeit/Pressemitteilungen:
  - Internationaler Workshop:  
»Intestinal Mucosa Homeostasis and Disease« (2011)
  - Internationaler Workshop:  
»ZooMAP – from Johne's disease to Crohn's disease: still more questions than answers« (2013)
  - Deutschlandfunkbericht zum Workshop
  - *Mycobacterium avium* ssp. – Welche Bedeutung hat der Durchfall-Erreger des Rindes beim Menschen?  
Ralph Goethe, Tina Basler, Bauchredner: 3/2009  
(Verbundbeschreibung im »Bauchredner« dem Organ der Deutschen Crohn/Colitis Stiftung)
  - Gibt es einen Zusammenhang zwischen Morbus Crohn und atypischen Mykobakterien (MAP)?  
Elke Roeb, Bauchredner: 2/2012

## Kontakt

c/o Institut für Mikrobiologie,  
Zentrum für Infektionsmedizin  
Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover  
Bischofsholer Damm 15  
30173 Hannover

Telefon: +49 (511) 8 56 – 76 25

Fax.: +49 (511) 8 56 – 76 97

E-Mail: [ralph.goethe@tiho-hannover.de](mailto:ralph.goethe@tiho-hannover.de)

Website:

<http://wp.zoo-map.de/>

**Sprecher:**

**Prof. Dr. Ralph Goethe**



# Infrastrukturen und einheitliche Werkzeuge für die Zoonosenforschung schaffen

## Die Arbeitsgruppe Zoonosen und Infektionsforschung in der TMF

In der Arbeitsgruppe Zoonosen und Infektionsforschung der TMF tauschen Human- und Veterinärmediziner, Informatiker, Biologen, Biochemiker und Infektionsbiologen, die in den unterschiedlichen Feldern der Infektionsforschung – Bakteriologie, Virologie, Parasitologie, Epidemiologie, Klinik – an Universitäten, außeruniversitären Forschungseinrichtungen und Bundesinstituten tätig sind, ihre Erfahrungen aus. Hier treffen die Vertreter der Zoonosenverbände auch mit Wissenschaftlern aus anderen medizinischen Forschungsprojekten und -einrichtungen zusammen, die in der TMF mitwirken und Bezüge zur Infektionsforschung haben, um infrastrukturelle Fragen ihrer Forschungsprojekte zu erörtern.

Die Arbeitsgruppe Zoonosen und Infektionsforschung schafft einheitliche Werkzeuge, die die Forschung zu Zoonosen und anderen Infektionskrankheiten sowie ihre Vorhersagbarkeit und ihre Bekämpfung verbessern. Die Mitglieder der Arbeitsgruppe haben unter anderem die Gründung der Nationalen Forschungsplattform für Zoonosen vorbereitet und ihren Aufbau kontinuierlich begleitet.

Außerdem hat sich die Gruppe intensiv mit der Frage beschäftigt, welche Infrastrukturen für die Infektionsforschung notwendig sind und vorgehalten werden müssen. In einem Positionspapier wurden der Bedarf eines One-Health-Ansatzes in der Infektionsforschung dargestellt und die Rahmenbedingungen herausgearbeitet. Auch die so genannte Dual-Use-Problematik, die gerade auch im Zusammenhang mit der Forschung zu Infektionserregern weltweit diskutiert wird, ist ein wichtiges Thema der Arbeitsgruppe.

**TMF** – Technologie- und Methodenplattform  
für die vernetzte medizinische Forschung e.V.



## Aktivitäten und Ergebnisse der Arbeitsgruppe

- Nationale Forschungsplattform für Zoonosen (Initiierung und Begleitung des Aufbaus und Begleitung des Betriebs)
- Konzept zur Nutzung von webbasierten Geoinformationssystemen für die Zoonosenforschung
- Konzeption einer Datenbank zur Speicherung mikrobiologischer Daten (2010 – 2012, Implementierung ab 2013)
- Workshop und Positionspapier zur Infrastruktur für die Infektionsforschung (ab 2011)
- Positionspapier zu One Health (2013)
- Erarbeitung eines Papiers zur Entwicklung risikobezogener Brandschutzstandards für S3-Laboratorien (ab 2010)
- Medientraining für Infektionsforscher (2012)
- Stellungnahme zur Dual-Use-Problematik (2013)

## Die TMF – eine interdisziplinäre Austausch- und Entwicklungsplattform

Die TMF ist die Dachorganisation für die medizinische Verbundforschung in Deutschland und bietet zu allen infrastrukturellen und methodischen Fragen Austausch, Beratung und Lösungen an. Der Austausch mit anderen Forschern in vergleichbaren Projekten ist von hohem Wert, insbesondere in der Zeit des Aufbaus der Infrastrukturen für ein neues Forschungsprojekt.

Mit ihren thematischen Arbeitsgruppen und zahlreichen Veranstaltungen – vom kleinen Projektworkshop bis zum großen Fachkongress – ermöglicht die TMF diesen Austausch. Sie stellt bereits vorhandene Lösungen und Beratung aus den Erfahrungen anderer Forschungsverbände öffentlich bereit und unterstützt die Forscher bei der Entwicklung gemeinsamer Lösungsansätze für neu auftretende Fragestellungen.



## Ansprechpartner

### Sprecher:

Prof. Dr. Stephan Ludwig (Verbund FluResearchNet)

### Stellvertretender Sprecher:

Prof. Dr. Lothar H. Wieler (Verbund FBI-Zoo)

### Ansprechpartnerin in der Geschäftsstelle:

Dr. Ilia Semmler

### Weitere Informationen:

[http://www.tmf-ev.de/Arbeitsgruppen\\_Foren/AGZI.aspx](http://www.tmf-ev.de/Arbeitsgruppen_Foren/AGZI.aspx)

Am 23. November 2012 führten die AG Zoonosen und Infektionsforschung und der Interne Beirat der Zoonosenplattform einen Teil ihrer Sitzungen gemeinsam durch. V.l.n.r.: Dr. Karsten Tischer (Pilotprojekt Mutantenbank von Kuhpocken-Viren), Torsten Semmler (Forschungsverbund FBI-Zoo), Sebastian C. Semler (TMF), Dr. Joachim Klein (Bundesministerium für Bildung und Forschung), Dr. Ilia Semmler (TMF/Geschäftsstelle Zoonosenplattform), Dr. Ursula Kopp (Projekträger DLR), Dr. Annette Pollex-Krüger (TMF), Dr. Nils Kley (FLI/Geschäftsstelle Zoonosenplattform), Prof. Dr. Dirk Schlüter (Forschungsverbund TOXONET01), Dr. Anton Aebischer (Robert-Koch-Institut), Prof. Dr. Martin Pfeffer (Universität Leipzig), Dr. Thomas Müller (Forschungsverbund Lyssaviren), Dr. Klaus Henning (Forschungsverbund Q-Fieber), Prof. Dr. Lothar H. Wieler (Forschungsverbund FBI-Zoo), Prof. Dr. Ralph Goethe (Forschungsverbund ZooMAP), Dr. Robin Köck (Forschungsverbund MedVet-Staph), Prof. Dr. Martin Groschup (FLI/Geschäftsstelle Zoonosenplattform), Dr. Friederike Jansen (Univ. Münster/Geschäftsstelle Zoonosenplattform), PD Dr. Martin Beer (Friedrich-Loeffler-Institut), Dr. Gudrun Wibbelt (Leibniz-Institut für Zoo- und Wildtierforschung), Prof. Dr. Eberhard Straube (Forschungsverbund Q-Fieber), Dr. Ellen Krautkrämer (Universität Heidelberg), Kerstin Splett (TMF/Geschäftsstelle Zoonosenplattform), Isabel Schmid (Univ. Münster/Geschäftsstelle Zoonosenplattform), Dr. Christiane Wagner-Wiening (Monitoring Sylvatischer Zoonosen).

# Forschen im Netzwerk – Zoonosen verstehen



Mit 350 Teilnehmern hat sich das Nationale Symposium für Zoonosenforschung in den vergangenen Jahren fest als wissenschaftlicher Kongress für den Austausch zwischen Forschern aus Human- und Veterinärmedizin etabliert. Quelle: TMF

## Nationale Forschungsplattform für Zoonosen

Zoonosen sind Infektionskrankheiten, die wechselseitig zwischen Tieren und Menschen übertragen werden können. Von den neu auftretenden Krankheiten machen Zoonosen immerhin drei Viertel aus. Um dieser Tatsache adäquat zu begegnen, muss interdisziplinär und vernetzt geforscht werden. Damit Deutschland in Zukunft gut vorbereitet ist, hatten im Jahr 2006 die Bundesministerien für Bildung und Forschung, für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz sowie für Gesundheit eine gemeinsame Forschungsvereinbarung zu Zoonosen beschlossen, aus der die Forschungsverbünde zu zoonotischen Infektionskrankheiten und die Nationale Forschungsplattform für Zoonosen hervorgingen.

Mit dem Auftreten der Vogelgrippe im Jahr 2005 setzte sich die Erkenntnis durch, dass die Bedrohung durch zoonotische Erreger plötzlich, häufig und aus unerwarteter Richtung auftritt. Um in dieser Situation handlungsfähig zu sein, müssen Vorkenntnisse zu den möglichen Gefahren vorhanden sein. Einen wesentlichen Beitrag leistet dazu die Forschung, die die Grundlagen und das Verständnis von Erregern, deren Vorkommen, Übertragung und Verbreitung sowie deren Bekämpfung und Vorbeugung liefert. Um den Forschungsverbänden zu Zoonosen und ihren Partnern eine gemeinsame Anlaufstelle und eine Plattform für den wissenschaftlichen Austausch zu bieten, wurde 2009 die Nationale Forschungsplattform für Zoonosen gegründet, die vom BMBF gefördert wird.

### Forschung und Dialog

Die Zoonosenplattform vereint mit mittlerweile knapp 600 Mitgliedern die Personen, die in Deutschland an Zoonosen forschen. Unter ihrem Dach findet jährlich im Herbst das zweitägige Nationale Symposium für Zoonosenforschung statt, wo

die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die im letzten Jahr erarbeiteten Ergebnisse gemeinsam diskutieren. Darüber hinaus bietet die Zoonosenplattform kontinuierlich Gelegenheiten zum themenbezogenen wissenschaftlichen Austausch im Rahmen von Workshops, in denen erreger- oder methodenübergreifend gearbeitet wird.

Da die Erforschung von zoonotischen Erkrankungen eine weltweite Herausforderung darstellt, kooperiert die Zoonosenplattform international mit einzelnen Wissenschaftlern oder anderen wissenschaftlichen Netzwerken und Fachgesellschaften. Parallel fördert sie aktiv den wissenschaftlichen Nachwuchs in der Zoonosenforschung in Deutschland und bietet zahlreiche Möglichkeiten, sich in der Zoonosenplattform zu engagieren.

### Informationen und Services rund um die Zoonosenforschung

Die Zoonosenplattform bietet den Zoonosenverbänden und allen weiteren Zoonosenforscherinnen und -forschern in Deutschland

Informationen und Services rund um die Zoonosenforschung. Diese werden über die Website [www.zoonosen.net](http://www.zoonosen.net) und über das dort angegliederte Datenbankinternetportal angeboten.

Als weiteren Anreiz für die übergreifende Zusammenarbeit der Forscher kann die Zoonosenplattform über die Vergabe von Projektmitteln entscheiden. Diese müssen beantragt werden und sind als Anschubfinanzierung für neue Ideen in Form von Pilotprojekten oder als infrastruktur- und netzwerkorientierte Querschnittsprojekte angelegt.

### Stimme der Zoonosenforschung

Aus den Reihen der Zoonosenforscherinnen und -forscher, die Mitglieder der Plattform sind, wird jährlich der interne Beirat gewählt. Dieses 16-köpfige Gremium vertritt die Zoonosenplattform nach außen und trifft alle wissenschaftsrelevanten Entscheidungen. Der international zusammengesetzte externe Beirat begleitet die wissenschaftlichen Entscheidungen und setzt die Aktivitäten der deutschen Zoonosenplattform in einen internationalen Kontext.

Die Zoonosenplattform wird von einer Geschäftsstelle betreut, die alle Aktivitäten organisiert. Sie unterstützt die Mitglieder bei neuen Kooperationen, liefert Informationen zu Forschungsförderung in Deutschland und betreibt Öffentlichkeitsarbeit. Die Geschäftsstelle ist – wie die Zoonosenverbände – interdisziplinär zusammengesetzt und wird von drei Standorten in Deutschland getragen.



Der Interne Beirat der Nationalen Forschungsplattform für Zoonosen nach seiner Neuwahl am 11. Oktober 2012 in Berlin. V.l.n.r.: Sebastian C. Semler (TMF), Dr. Thomas Müller (BfR), Prof. Dr. Martin Groschup (FLI), Prof. Dr. Lothar Wieler (FU Berlin), Dr. Anton Aebischer (RKI), Prof. Dr. Martin Pfeffer (Universität Leipzig), Dr. Robin Köck (Universität Münster), Prof. Dr. Ralph Goethe (TiHo Hannover), Dr. Gudrun Wibbelt, Dr. Martin Beer (FLI Riems), Prof. Dr. Eberhard Straube (Universität Jena). Nicht abgebildet sind Dr. Conrad Sachse (FLI Jena), Prof. Dr. Stephan Ludwig (Univ. Münster), Prof. Dr. Christian Menge (FLI Jena), Dr. Sandra Eßbauer (Inst. f. Mikrobiologie d. Bundeswehr München). Quelle: TMF

## Kontakt

TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung, Berlin

**Ansprechpartner:**  
**Sebastian C. Semler**

Zentrum für Molekularbiologie der Entzündung, Westfälische Wilhelms-Universität Münster

**Ansprechpartner:**  
**Prof. Dr. Stephan Ludwig**

Institut für Neue und Neuartige Tierseuchen, Friedrich-Loeffler-Institut Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Greifswald – Insel Riems

**Ansprechpartner:**  
**Prof. Dr. Martin H. Groschup**

**Weitere Informationen:**  
[www.zoonosen.net](http://www.zoonosen.net)

# Abkürzungsverzeichnis

<b>AGZI</b>	Arbeitsgruppe Zoonosen und Infektionsforschung der TMF	<b>H1N1</b>	Hämagglutinin 1 Neuraminidase 1; Subtypbezeichnung für Influenzaviren	<b>PhD</b>	Doctor of Philosophy; vergleichbar mit Dr. rer. nat.
<b>BfR</b>	Bundesinstitut für Risikobewertung ( <a href="http://www.bfr.bund.de">www.bfr.bund.de</a> )	<b>H5N1</b>	Hämagglutinin 5 Neuraminidase 1; Subtypbezeichnung für Influenzaviren	<b>Q-Fieber</b>	QueryFieber
<b>BioStoffV</b>	Verordnung über Sicherheit und Gesundheitsschutz bei Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen – Biostoffverordnung	<b>H7N9</b>	Hämagglutinin 7 Neuraminidase 9; Subtypbezeichnung für Influenzaviren	<b>RESET</b>	Forschungsverbund zu Resistenzen bei Tier und Mensch, gefördert vom BMBF ( <a href="http://www.reset-Verbund.de">www.reset-Verbund.de</a> )
<b>BIPM</b>	Bureau International des Poids et Mesures ( <a href="http://www.bipm.org">www.bipm.org</a> )	<b>H7N1</b>	Hämagglutinin 7 Neuraminidase 1; Subtypbezeichnung für Influenzaviren	<b>RKI</b>	Robert Koch-Institut ( <a href="http://www.rki.de">www.rki.de</a> )
<b>BMBF</b>	Bundesministerium für Bildung und Forschung ( <a href="http://www.bmbf.de">www.bmbf.de</a> )	<b>HIV</b>	Human Immunodeficiency Virus	<b>RNA</b>	Ribonukleinsäure
<b>CED</b>	Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen	<b>HUS</b>	Hämolytisch-urämisches Syndrom, seltene Erkrankung der Blutgefäße, die vor allem nach Infektionen mit speziellen Darmbakterien auftritt	<b>S3</b>	Schutzstufe 3 gemäß BioStoffV und der EU-Richtlinie 2000/54/EG
<b>DNA</b>	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)	<b>IgEL</b>	Individuelle Gesundheitsleistungen	<b>SARS</b>	Severe Acute Respiratory Syndrome; virale Infektionskrankheit
<b>EFSA</b>	European Food Safety Authority ( <a href="http://www.efsa.europa.eu">www.efsa.europa.eu</a> )	<b>MALDI-TOF</b>	Verfahren zur Massenanalyse von chemischen Verbindungen	<b>TMF</b>	TMF – Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung e.V. ( <a href="http://www.tmf-ev.de">www.tmf-ev.de</a> )
<b>EG</b>	Europäische Gemeinschaft	<b>MAP</b>	<i>Mycobacterium avium</i> ssp. <i>paratuberculosis</i>	<b>TP</b>	Teilprojekt
<b>EK</b>	Ethikkommission(en)	<b>MedVet-Staph</b>	BMBF-geförderter Forschungsverbund zur zoonotischen Bedeutung von <i>Staphylococcus aureus</i> /MRSA ( <a href="http://www.medvetstaph.net">www.medvetstaph.net</a> )	<b>VibrioNet</b>	BMBF-geförderter Forschungsverbund Vibrio-Infektionen durch Lebensmittel und Meerwasser in Zeiten des Klimawandels
<b>ELISA</b>	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), antikörperbasiertes Nachweisverfahren	<b>MERS-CoV</b>	Middle East respiratory syndrome-coronavirus, ein 2012 erstmals identifiziertes Virus aus der Familie der Coronaviren, das beim Menschen eine schwere Infektion der Atemwege, Lungenentzündung und Nierenversagen verursachen kann	<b>WHO</b>	World Health Organization ( <a href="http://www.who.org">www.who.org</a> )
<b>ESBL</b>	Extended Spectrum beta-Lactamase(n)	<b>MRSA</b>	Methicillin resistente <i>Staphylococcus aureus</i>	<b>ZI</b>	Zoonosen und Infektionsforschung (AG)
<b>FBI-Zoo</b>	Food Borne Zoonotic Infections of Humans; Forschungsverbund zu lebensmittelbedingten zoonotischen Infektionen beim Menschen	<b>PCR</b>	Polymerase-Chain-Reaction (Polymerasekettenreaktion)	<b>ZMBE</b>	Zentrum für Molekularbiologie der Entzündung ( <a href="http://zmbe.uni-muenster.de">http://zmbe.uni-muenster.de</a> )
<b>FLI</b>	Friedrich-Loeffler-Institut ( <a href="http://www.fli.bund.de">www.fli.bund.de</a> )	<b>PEI</b>	Paul-Ehrlich Institut ( <a href="http://www.pei.de">www.pei.de</a> )	<b>ZooMAP</b>	BMBF-geförderter Forschungsverbund zu <i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>paratuberculosis</i>
<b>FluResearchNet</b>	Forschungsverbund ›Molekulare Signaturen als Determinanten der Pathogenität und der Speziestransmission von Influenza A-Viren‹ ( <a href="http://www.fluresearchnet.de">www.fluresearchnet.de</a> )				

# Glossar

<b>Anthroponose</b>	Erkrankung, die nur zwischen Menschen übertragen werden kann	<b>One health</b>	interdisziplinäre Zusammenarbeit zum Schutz menschlicher und tierischer Gesundheit (engl. eine Gesundheit)	<b>Prävalenz</b>	Vorkommen
<b>Aviäre Influenzaviren</b>	Grippeviren, die beim Vogel vorkommen (von lat. avis – Vogel)	<b>Pathogen, pathogen</b>	Krankheitserreger, krankmachend	<b>Prävalenzstudie</b>	Studie zum Vorkommen einer bestimmten Krankheit zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer Population
<b>Emerging diseases</b>	engl. neu auftretende Erkrankungen	<b>Pathogenese</b>	Entstehung einer Krankheit	<b>Prophylaxe</b>	Vorbeugung
<b>Endemie</b> (Adj. endemisch)	bezogene Erkrankung	<b>Pathogenität</b>	Grad, mit dem ein Erreger einen Wirt krank macht	<b>Seafood</b>	Lebensmittel, die aus dem Meer kommen (Fisch, Fischprodukte, Krebse und andere)
<b>Epidemiologie</b> (Adj. epidemiologisch)	wissenschaftliche Disziplin, die sich mit den Ursachen und Folgen sowie der Verbreitung von Krankheiten bzw. Gesundheitszuständen in Populationen beschäftigt	<b>pen-side-Test</b>	Schnelltest, der ohne großen apparativen Aufwand und ohne labordiagnostische Ausbildung direkt im Tierbestand durchgeführt werden kann	<b>Surveillance</b>	Überwachung von Krankheiten (erkennen, erfassen, bewerten und das Ergreifen von Gegenmaßnahmen)
<b>Inflammation</b>	Entzündung	<b>Plasmid</b>	ringförmige Erbinformation von Bakterien, die separat vom restlichen Genom weitergegeben werden kann	<b>Transmission</b>	Übertragung
<b>Kolon</b>	Mittlerer Abschnitt des Dickdarms, auch Grimmdarm genannt	<b>Population</b>	Bevölkerung, bei Tieren versteht man darunter eine Gruppe von Individuen einer Art, die zur gleichen Zeit am selben Ort leben und sich miteinander fortpflanzen können	<b>Virulenz</b>	Fähigkeit eines Erregers, einen Wirt erkranken zu lassen
<b>Konnatal</b>	bei der Geburt vorhanden, im Mutterleib erworben			<b>Zoonosen</b>	zwischen Menschen und Tieren übertragbare Infektionskrankheiten
<b>Monitoring</b>	systematische Erfassung, Beobachtung				

# Kontakt | Lageplan

## Geschäftsstelle TMF e.V.

Charlottenstraße 42/Dorotheenstraße

10117 Berlin

Tel.: +49 (30) 22 00 24 70

Fax: +49 (30) 22 00 24 799

info@tmf-ev.de

[www.tmf-ev.de](http://www.tmf-ev.de)

## Anfahrt

Die Büro- und Veranstaltungsräume der TMF liegen in Berlin-Mitte, unweit des S- und U-Bahnhofs Friedrichstraße.

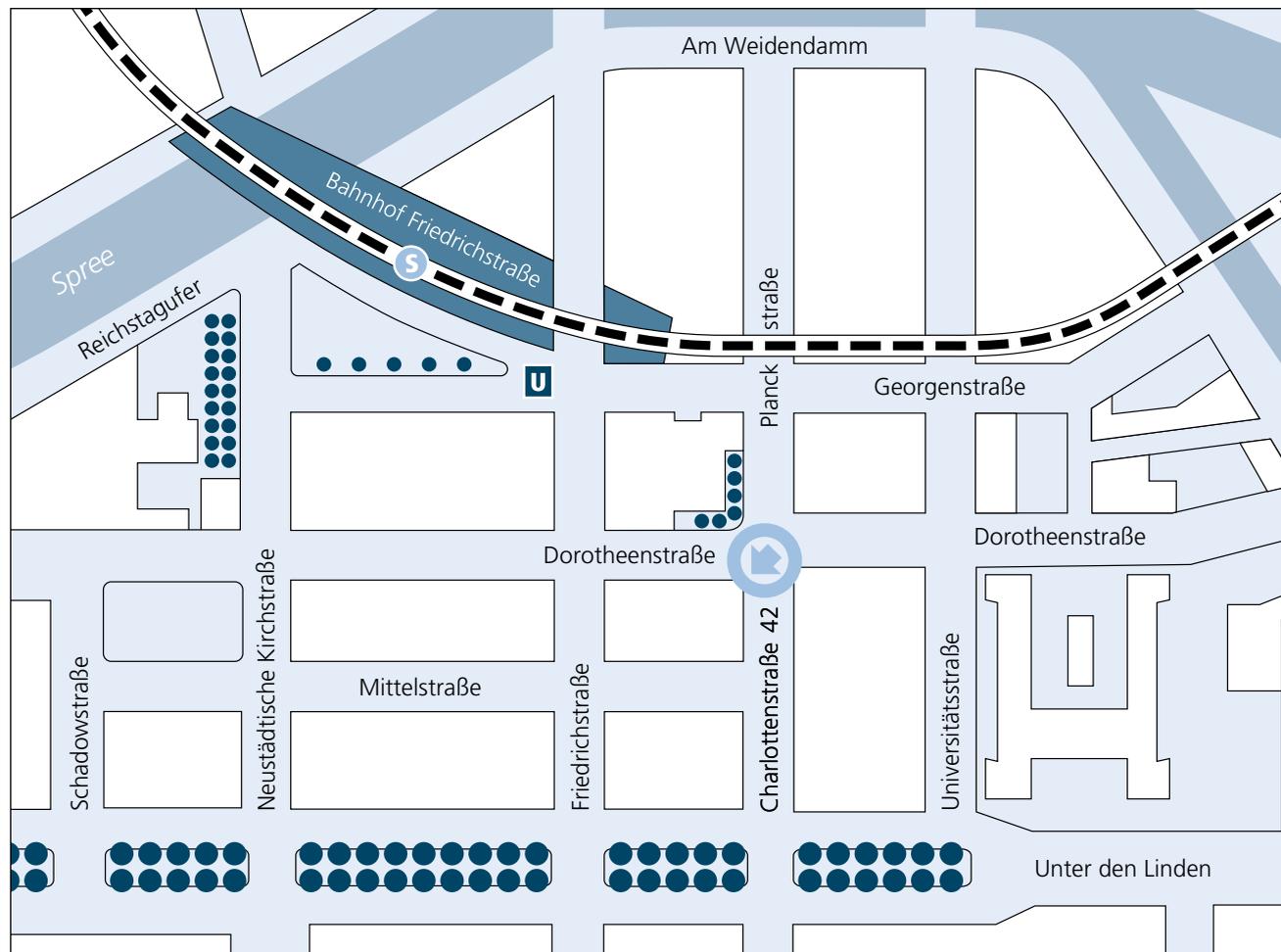
Anreisemöglichkeiten mit öffentlichen Verkehrsmitteln:

 Mit dem Zug vom Hauptbahnhof mit der S-Bahn bis zum S-Bahnhof Friedrichstraße (eine Station).

 Mit dem Flugzeug vom Flughafen Tegel mit dem Bus 128 bis zum Kurt-Schumacher-Platz. Von dort mit der U6 bis U-Bahnhof Friedrichstraße.

 Mit dem Flugzeug vom Flughafen Schönefeld mit dem Regional-Express oder der Regionalbahn bis zum S-Bahnhof Friedrichstraße.

 Vom S- und U-Bahnhof Friedrichstraße gehen Sie die Friedrichstraße in Richtung Unter den Linden und biegen links in die Dorotheenstraße ein. Der Eingang zu den Veranstaltungsräumen der TMF und zu den Büros der Geschäftsstelle befindet sich auf der Ecke Dorotheenstraße/Charlottenstraße, dort im 2. Obergeschoss.







GEFÖRDERT VOM

Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung

**TMF** – Technologie- und Methodenplattform  
für die vernetzte medizinische Forschung e.V.

